



Notas Clínicas

# Ataxia de Friedreich de inicio precoz con mejoría clínica tras el tratamiento con altas dosis de idebenona

Pilar González Santiago<sup>1</sup>, Diana Gutiérrez Martín<sup>2</sup>, Alejandro Morales Ortega<sup>2\*</sup>, Esther Moreno Moreno<sup>2</sup>, Henar Rojo Sombrero<sup>3</sup>, José Ángel Gómez Carrasco<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Sección de Neuropediatría Infantil del Hospital Universitario Príncipe de Asturias; E-mail: pilarsantiago@hotmail.com

<sup>2</sup> Estudiantes 6º Curso de Medicina, Universidad de Alcalá, E-mail: diana85\_aguilar@yahoo.es; emorenomoreno92@gmail.com

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría, Sección de Cardiología Infantil del Hospital Universitario Príncipe de Asturias; E-mail: henarrojo@yahoo.es

<sup>4</sup> Servicio de Pediatría Hospital Universitario Príncipe de Asturias; E-mail: joseangel.gomez@uah.es

\* **Autor correspondencia:** E-mail: amorales\_92@hotmail.com

Recibido: Noviembre 2016; Aceptado: Diciembre 2016; Publicado: Marzo 2017

**Resumen:** La ataxia de Friedreich es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de transmisión autosómica recesiva, que conforma la ataxia hereditaria más frecuente en nuestro medio. Se produce por una expansión de más de 33 repeticiones del triplete GAA, secundaria a una mutación del cromosoma 9q13. Se manifiesta antes de los 25 años con síntomas neurológicos, locomotores, endocrinológicos y cardiológicos, siendo estos últimos los que marcan el pronóstico. La esperanza de vida es de 40-50 años. Existen medicamentos que pretenden mejorar los síntomas y detener la progresión de la enfermedad, aunque no disponemos por el momento de ningún tratamiento curativo. Exponemos el caso de un niño de 5 años con un antecedente familiar de atrofia espinocerebelosa, que debutó a los 2-3 años con síntomas neurológicos, presentando en el momento del diagnóstico una miocardiopatía hipertrófica. El paciente fue tratado con idebenona con evolución inicial desfavorable, mejorando posteriormente al aumentar la dosis del fármaco.

**Palabras Clave:** Ataxia Hereditaria; Estrés Oxidativo; Frataxina; Friedreich; Idebenona; Miocardiopatía Hipertrófica

**Abstract:** Friedreich's ataxia is a neurodegenerative progressive disease of autosomal recessive transmission that shapes the most frequent hereditary ataxia nowadays. It is caused by an expansion of more than 33 repetitions of the triplete GAA, secondary to a mutation of the 9q13 chromosome. It appears by age of 25 with neurological, locomotive, endocrinological and cardiological symptoms, the latter being the markers for forecasting. The life expectancy is 40-50 years. There are medicines that attempt to relieve the symptoms and stop the progression of the disease. However, we have not so far any curative treatment. We expose the case of a 5 years old child with a family precedent of spinocerebellar atrophy, that started when he was 2-3 years old with neurological symptoms, who presented a hypertrophic myocardiopathy at the moment of the diagnosis. He was treated with Idebenone with an initial unfavorable developing, improving when the doses of the drug were increased.

**Key Words:** Hereditary Ataxia; Oxidative Stress; Frataxin; Friedreich; Idebenone; Hypertrophic Myocardiopathy

## 1. Introducción

La Ataxia de Friedreich (AF) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de transmisión autonómica recesiva que constituye la ataxia hereditaria más frecuente en la población caucásica. Es producida por una mutación en el cromosoma 9q13 consistente en una expansión del triplete GAA [1]. Mientras los alelos de las personas sanas tienen entre 8 y 33 repeticiones, la mayoría de los individuos con AF tienen 2 alelos con más de 90 repeticiones cada uno, pudiendo llegar hasta 1.700 [2]. Esto provoca una disminución en la producción de frataxina en las mitocondrias, lo que conlleva un acúmulo de hierro en las mismas y un exceso de formación de radicales libres, siendo estas células más sensibles al estrés oxidativo [1, 3, 4, 5]. Esto es más evidente en el sistema nervioso, músculo cardíaco e islotes pancreáticos, que son tejidos con alta demanda energética, y por lo tanto más susceptibles a la acumulación de hierro [3]. El inicio de los síntomas ocurre alrededor de la pubertad y típicamente antes de los 25 años, presentándose frecuentemente como ataxia y torpeza motora progresivas. Dos tercios desarrollan una miocardiopatía hipertrófica, que es la principal causa de muerte prematura [1, 6, 7]. Es frecuente también el desarrollo de diabetes mellitus, tanto por insulinoresistencia (14-19%) como por intolerancia a la glucosa (24-40%) [6], escoliosis progresiva y atrofia muscular distal, lo que induce la aparición de pies cavos, dedos en martillo y atrofia de los músculos intrínsecos de la mano. También pueden presentar pérdida auditiva y anomalías oftalmológicas (nistagmus, atrofia óptica o inestabilidad para la fijación de la mirada). El diagnóstico de sospecha se basa fundamentalmente en los hallazgos clínicos y se confirma mediante estudios genéticos. En la actualidad no existe tratamiento curativo, pero sí disponemos de algunas terapias que pretenden frenar o ralentizar la progresión de la enfermedad, tales como la idebenona o la deferiprona, requiriéndose más estudios que determinen la verdadera eficacia de dichos tratamientos. Se están descubriendo además nuevas opciones farmacológicas, así como terapias genéticas que se encuentran aún en vías de investigación y que resultan esperanzadoras para el futuro de estos pacientes.

## 2. Informe del caso

Paciente de 5 años con cuadro de alteración de la marcha de 6 meses de evolución y disminución de habilidades motrices desde los 2 o 3 años de vida, acentuándose con el paso del tiempo. No presenta alteraciones en la esfera cognitiva e intelectual. No padece infecciones de repetición, síntomas respiratorios ni digestivos. Su desarrollo psicomotor fue normal. Es hijo de padres sanos no consanguíneos, con un hermano por parte de padre también sano. Tiene una tía paterna diagnosticada de atrofia espinocerebelosa de presentación tardía, que debutó con síntomas atáxicos a los 47 años de edad, sin disponer de estudio genético que permitiera filiar la etiología de dicho síndrome, precisando en la actualidad silla de ruedas para desplazarse.

En la exploración física inicial presenta marcha inestable con aumento de la base de sustentación, dismetría y temblor intencional, así como pérdida de reflejos rotulianos, conservando los bicipitales. Reflejo cutáneo plantar indiferente. Pares craneales normales. Comportamiento y actitud normales. Lenguaje adecuado para su edad, con disartria escandida. Fuerza y tono conservados, con hipotonía leve generalizada. Romberg y Gowers negativos. No escoliosis. Pies planos, no dedos en martillo. No lesiones cutáneas. Soplo sistólico (2/6) en borde esternal izquierdo. Resto de exploración normal. Se le realiza análisis de sangre (hemograma, coagulación, gasometría venosa, glucosa, proteínas totales, albúmina, colesterol, creatinina, ceruloplasmina, inmunoglobulinas, alfa-fetoproteína, vitamina E, amonio y ácido láctico, aminoácidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos de cadena muy larga) y orina (cobre y sedimento), con resultados normales. Resonancia nuclear magnética cerebral y medular normal. Potenciales evocados visuales con respuestas de latencias normales y amplitudes ligeramente disminuidas. Fondo de ojo sin alteraciones. El estudio cardiológico pone de manifiesto una hipertrofia miocárdica leve no obstructiva y el examen electrofisiológico muestra una disminución de la velocidad de conducción sensitiva distal en ambos nervios surales con amplitud normal, compatible con una polineuropatía sensitiva de características desmielinizantes. Finalmente se realiza estudio genético, que confirma el diagnóstico de FA, al ser portador homocigoto de un alelo expandido con más de 66 repeticiones del triplete GAA del intrón del gen FXT, tratándose inicialmente con idebenona a 10 mg/kg/día.

A los 6 meses del diagnóstico presenta empeoramiento neurológico y cardiológico, precisando apoyo frecuente para la deambulación y evidenciándose una rápida progresión de la miocardiopatía hipertrófica, aunque sin mostrar signos obstructivos ni clínica asociada. Tras duplicar la dosis de idebenona se aprecia una mejora evidente en los parámetros neurológicos según la escala internacional cooperativa de clasificación de la ataxia (*International Cooperative Ataxia Rating Scale: ICARS*), así como en la función ventricular diastólica, sin constatare un aumento de efectos secundarios derivados del aumento de la dosis.

### 3. Discusión

La AF es la ataxia hereditaria más común, con una prevalencia de 1:50.000 en la población caucásica [4, 8], siendo la de la población portadora de 1:60 – 1:120. Es más frecuente en individuos de Europa, India, Norte de África y Oriente Medio, siendo muy rara o inexistente en africanos subsaharianos, indios americanos o asiáticos. Afecta igualmente a hombres y mujeres, y no existen diferencias en cuanto al sexo en la edad de inicio ni en la esperanza de vida, a pesar de que el deterioro cursa más rápidamente en mujeres [1]. La severidad de la enfermedad y la edad de inicio parecen estar relacionadas con el número de repeticiones del triplete de nucleótidos. Así, un mayor número de GAA, y por lo tanto una menor producción de frataxina, se asocia a una menor edad de inicio y mayor gravedad de la enfermedad, presentando mejor pronóstico los de inicio más tardío [3, 9]. Un pequeño grupo de pacientes (4%), son heterocigotos compuestos, teniendo un alelo con más de 90 repeticiones y un segundo alelo con una pequeña delección o mutación puntual en el gen FXN, desarrollando una enfermedad con características atípicas. No se conocen casos de individuos con delecciones o mutaciones puntuales en ambos alelos [1, 4, 10]. Los daños neurológicos principales acontecen en los cordones espinales (debilidad muscular, reflejo plantar extensor, pérdida de sentido posicional y vibratorio, abolición de reflejos de estiramiento muscular, nervios periféricos (pérdida sensitiva) y cerebelo (ataxia y disartria). La capacidad cognitiva, el sentido térmico y el doloroso se conservan intactos [3, 7]. La inestabilidad en la marcha y la torpeza progresiva son las presentaciones más típicas y suelen aparecer entre los 5 y 15 años [1, 7], cursando de forma progresiva e irreversible, y perdiendo estos pacientes la capacidad de caminar a los 10-15 años del inicio de la enfermedad. Las complicaciones cardíacas, endocrinológicas, locomotoras, auditivas y oftalmológicas son menos frecuentes en aquellas variantes atípicas de la enfermedad, que se manifiestan con un fenotipo parecido pero de forma más tardía (a partir de los 25 años), teniendo por este motivo un curso menos degenerativo que las variantes clásicas [3, 6].

El diagnóstico se basa en la clínica y la genética, permitiendo el resto de pruebas complementarias excluir otras entidades. Particularmente, hay que diferenciar la AF de patologías que cursan con ataxia cerebelosa, de aparición temprana, asociada a datos de neuropatía periférica, piramidalismo y/o deformidades del sistema locomotor, sobre todo a nivel de los pies. En este sentido, cabe destacar diagnósticos diferenciales como el déficit aislado de vitamina E (clínicamente indistinguible de la AF [11]), la ataxia-telangiectasia, la abetalipoproteinemia o algunas formas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [12].

En la actualidad no existe tratamiento curativo, pero disponemos de terapias que pretenden mejorar el curso de la enfermedad, precisando todavía más estudios que nos permitan verificar su verdadera efectividad. Uno de los más estudiados es un antioxidante llamado idebenona, fármaco recibido por nuestro paciente. Existen estudios randomizados controlados doble ciego en los que bajas dosis de deferiprona e idebenona parecen mejorar la función neurológica y la hipertrofia ventricular [13].

Nuestro caso clínico tiene varias peculiaridades, ya que los síntomas debutaron a una edad muy temprana, presentando ya en el momento del diagnóstico una miocardiopatía hipertrófica. Todo ello partiendo de un número más reducido de lo esperable de repeticiones GAA. La evolución inicial tras el diagnóstico fue rápidamente progresiva, pero objetivándose una mejoría evidente de la ataxia según la escala ICARS, de la función ventricular diastólica al duplicar la dosis de idebenona. Algunos de los estudios realizados con este fármaco apuntan a una mejora o estabilización de las variables que describen la hipertrofia cardíaca (índice de masa ventricular izquierda, grosor de la

pared septal o posterior, fracción de eyección...), pero se tratan de estudios con limitaciones metodológicas y de variables sin una clara traducción clínica [5]. Así mismo, algunos de estos estudios parecen evidenciar una tendencia a la mejora neurológica, sobre todo cuando la idebenona es administrada a dosis altas [14], como es el caso de nuestro paciente. Hay que tener en cuenta que estos estudios disponen de un número reducido de pacientes y presentan gran heterogeneidad en cuanto a las características clínicas, carga genética, progresión y edad de inicio de los síntomas. Por ello, los resultados de dichos estudios ofrecen una difícil interpretación, siendo además difícilmente comparables.

**Conflictos de Intereses:** los autores no declaran conflicto de intereses.

## Referencias Bibliográficas

1. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci.* 2011; 303(1-2): 1-12.
2. Dürr A. Friedreich's ataxia: treatment within reach. *Lancet Neurol.* 2002; 1(6): 370-374.
3. Marmolino D. Friedreich's ataxia: past, present and future. *Brain Res Rev.* 2011; 67(1-2): 311-330.
4. Schmucker S.; Puccio H. Understanding the molecular mechanisms of Friedreich's ataxia to develop therapeutic approaches. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(R1): 103-110.
5. Kearney M.; Orrell RW.; Fahey M.; Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 18(4): CD007791.
6. Santos R.; Lefevre S.; Sliwa D.; Seguin A.; Camadro JM.; Lesuisse E. Friedreich Ataxia: Molecular Mechanisms, Redox Considerations, and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2010; 13(5): 651-690.
7. Mancuso M.; Orsucci D.; Choub A.; Siciliano G. Current and emerging treatment options in the management of Friedreich ataxia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2010; 6: 491-499.
8. Santoro L.; Perretti A.; Lanzillo B.; Coppola G.; De Joanna G.; Manganelli F.; et al. Influence of GAA expansion size and disease duration on central nervous system impairment in Friedreich's ataxia: contribution to the understanding of the pathophysiology of the disease. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111(6): 1023-1030.
9. Pousset F.; Legrand L.; Monin ML.; Ewencyk C.; Charles P.; Komajda M.; Brice A.; Pandolfo M.; Isnard R.; Tezenas du Montcel S.; Dürr A. A 22-Year Follow-up Study of Long-term Cardiac Outcome and Predictors of Survival in Friedreich Ataxia. *JAMA Neurol.* 2015; 72(11): 1334-1341.
10. Kumasi D.; Usdin K. Is Friedreich ataxia an epigenetic disorder?. *Clin Epigenetics.* 2012; 4(1): 2.
11. Bonillo M.; Ray P. A Case of Ataxia with Isolated Vitamin E Deficiency Initially Diagnosed as Friedreich's Ataxia. *Case Rep Neurol Med.* 2016; 8342653.
12. Parkinson MH.; Boesch S.; Nachbauer W.; Mariotti C.; Giunti P. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem.* 2013; 126(Suppl 1): 103-117.
13. Elinx-Benizri S.; Glik A.; Merkel D.; Arad M.; Freimark D.; Kozlova E.; Cabantchik I.; Hassin-Baer. Clinical Experience with Deferiprone Treatment for Friedreich Ataxia. *J Child Neurol.* 2016; 31(8): 1036-1040.
14. Schulz JB, Di Prospero NA, Fischbeck K. CLinical experience with high-dose idebenone in Friedreich ataxia. *J. Neurol.* 2009; 256(Suppl 1): 42-45.

