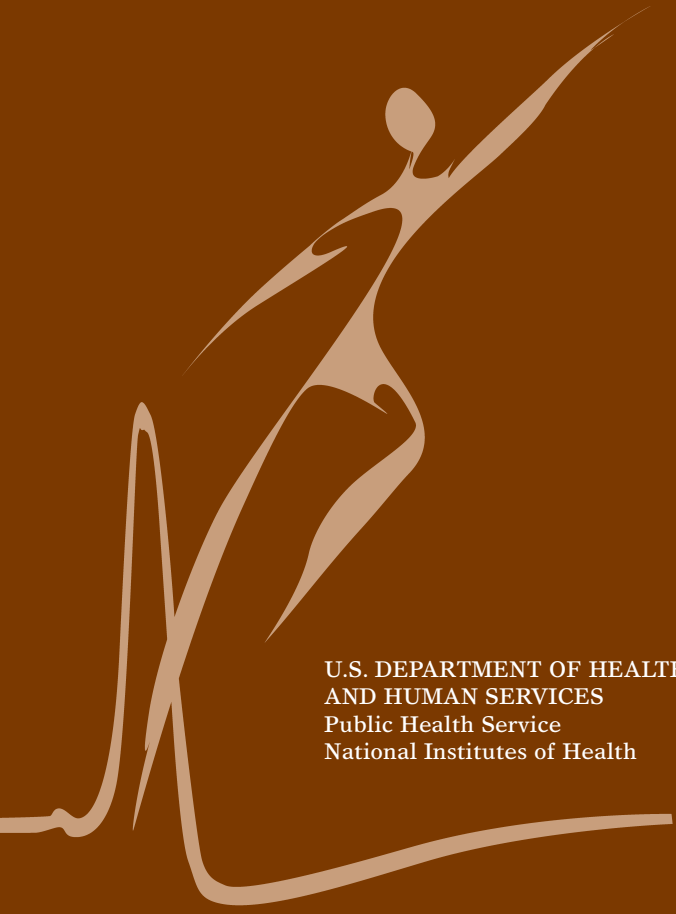
Ataxia de Friedreich



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH
AND HUMAN SERVICES
Public Health Service
National Institutes of Health

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich es una enfermedad hereditaria que causa daño progresivo al sistema nervioso dando como resultado síntomas que varían desde perturbaciones de la marcha y problemas del lenguaje a la enfermedad cardíaca. Se le dio el nombre del médico Nicholaus Friedreich, quien fue el primero en describir la enfermedad en la década de 1860. La "ataxia," que se refiere a problemas de coordinación tales como movimientos torpes y desmañados e inestabilidad, se produce en muchas enfermedades y afecciones diferentes. La ataxia en la ataxia de Friedreich se produce de la degeneración de tejido nervioso en la médula espinal y de nervios que controlan el movimiento muscular de los brazos y las piernas. La médula espinal se adelgaza y las células nerviosas pierden parte de su vaina de mielina, la estrecha cobertura de todas las células nerviosas que ayuda a trasmitir los impulsos nerviosos.

La ataxia de Friedreich, aunque es infrecuente, es la ataxia hereditaria más prevalente, que afecta a alrededor de 1 de cada 50,000 personas en los Estados Unidos. Ambos sexos se afectan por igual.

¿Cuáles son los signos y síntomas?

Generalmente los síntomas comienzan entre los 5 y los 15 años de edad pero pueden, en ocasiones infrecuentes, aparecer tan precozmente como a los 18 meses o tan tarde como a los 50 años de edad. El primer síntoma que aparece es generalmente la dificultad para caminar, o ataxia de la marcha. La ataxia empeora gradualmente y se propaga lentamente a los brazos y luego al tronco. Pueden ser signos precoces las deformidades en los pies, tales como pie zambo, flexión (doblez 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. A menudo hay una pérdida gradual de la sensación en las extremidades, que puede propagarse a otras partes del cuerpo. Se desarrolla la disartria (lenguaje lento y arrastrando las palabras), y la persona se cansa con facilidad. Los movimientos rápidos, rítmicos e involuntarios de los ojos (nistagmus) son comunes. La mayoría de las personas con ataxia de Friedreich desarrolla escoliosis (una curvatura de la columna hacia un lado), que en caso de ser grave, puede afectar la respiración.

Otros síntomas que pueden producirse son dolor torácico, dificultad respiratoria y palpitaciones. Estos síntomas son el resultado de diversas formas de enfermedad cardíaca que a menudo acompañan la ataxia de Friedreich, como cardiomiopatía (agrandamiento del corazón), fibrosis del miocardio (formación de material de tipo fibroso en los músculos del corazón), e insuficiencia cardíaca. Las anormalidades 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 por ciento de las personas con ataxia de Friedreich desarrolla intolerancia a los hidratos de carbono y el 10 por ciento contrae diabetes mellitus. Algunas personas pierden la audición o la vista.

La velocidad de 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 en la edad adulta de la enfermedad cardíaca asociada, la causa de muerte más común. Sin embargo, algunas personas con síntomas menos graves de ataxia de Friedreich viven mucho más, algunas veces hasta los 60 o 70 años.

¿Cómo se diagnostica la ataxia de Friedreich?

Los médicos diagnostican la ataxia de Friedreich realizando un examen clínico minucioso, que comprende una historia clínica y un examen físico detallado. Las pruebas que podrían realizarse son:

- electromiograma (EMG), que mide la actividad eléctrica de las células musculares,
- estudios de conducción nerviosa, que miden la velocidad con la cual los nervios trasmiten 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,
- imágenes de 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, y
- pruebas genéticas para identificar al gen afectado.

¿Cómo se hereda la ataxia de Friedreich?

La ataxia de Friedreich es una enfermedad autosómica recesiva, lo que significa que el paciente debe heredar dos genes afectados,

uno de cada padre, para que se desarrolle la enfermedad. La persona que tiene una sola copia anormal de un gen de una enfermedad genética recesiva como la ataxia de Friedreich se llama portador. Un portador no desarrollará la enfermedad pero puede pasar el gen afectado a sus hijos. Si ambos padres son portadores del gen de la ataxia de Friedreich, sus hijos tendrán una probabilidad de 1 en 4 de tener la enfermedad y una probabilidad de 1 en 2 de heredar un gen anormal que ellos, a su vez, podrían pasar a sus hijos. Alrededor de uno de 90 estadounidenses de origen europeo transporta un gen afectado.

Los humanos tienen dos copias de cada gen, uno heredado de la madre y otro del padre. Los genes están ubicados en un lugar específico en cada uno de los 46 cromosomas del individuo, que son cadenas apretadamente enroscadas de ADN que contienen millones de sustancias químicas llamadas bases. Estas bases: la adenina, tiamina, citosina, y guanina, se abrevian A, T, C, y G. Ciertas bases siempre se "aparean" juntas (A con T; C con G), y combinaciones diversas de pares de bases se unen en grupos de tres para formar mensajes codificados.

Estos mensajes codificados son "recetas" para hacer aminoácidos, el fundamento de las proteínas. Al combinarse en secuencias largas, como números telefónicos largos, los pares de bases le indican a cada célula cómo armar las diferentes proteínas. Las proteínas componen las células, los tejidos y las enzimas especializadas que nuestros organismos

necesitan para funcionar normalmente. La proteína alterada en la ataxia de Friedreich se llama frataxina.

En 1996, un grupo de científicos internacionales identificó la causa de la ataxia de Friedreich como un defecto en el gen ubicado en el cromosoma 9. Debido al código anormal heredado, una secuencia de bases en particular (GAA) se repite muchas veces. Normalmente, la secuencia GAA se repite 7 a 22 veces, pero en las personas con ataxia de Friedreich puede repetirse cientos o aún más de mil veces. Este tipo de anormalidad se llama expansión de la repetición de tripletes y ha sido implicada como la causa de varias enfermedades heredadas dominantes. La ataxia de Friedreich es la primera enfermedad genética recesiva conocida cuya causa es la expansión de la repetición de tripletes. Aunque alrededor del 98 por ciento de los portadores de ataxia de Friedreich tienen esta expansión de la repetición de tripletes particular, no se encuentra en todos los casos de la enfermedad. Una muy pequeña proporción de individuos afectados tiene otros defectos de codificación de genes responsables por causar la enfermedad.

La expansión de la repetición de tripletes aparentemente altera el armado normal de aminoácidos a proteínas, reduciendo mucho la cantidad de frataxina que se produce. La frataxina se encuentra en las partes de la célula productoras de energía llamadas mitocondrias. La investigación sugiere que sin un nivel normal de frataxina, ciertas

células del organismo (especialmente el cerebro, la médula espinal y las células musculares) no pueden producir energía eficazmente y tienen una acumulación de subproductos tóxicos que lleva a lo que se llama "estrés oxidativo." Esta pista de la causa posible de la ataxia de Friedreich surgió después de que científicos realizaran estudios de una proteína de levadura con una estructura química similar a la frataxina humana. Encontraron que la escasez de esta proteína en la célula de la levadura llevaba a una acumulación tóxica de hierro en las mitocondrias de la célula. Cuando el exceso de hierro reaccionaba con el oxígeno, se producían radicales libres. Aunque los radicales libres son moléculas esenciales en el metabolismo del organismo, también pueden destruir células y dañar al organismo. La investigación sobre este tema continúa (consulte la sección sobre "¿Qué investigación se está realizando?").

¿Puede tratarse o curarse la ataxia de Friedreich?

Como con muchas enfermedades degenerativas del sistema nervioso, actualmente no existe cura o tratamiento eficaz para la ataxia de Friedreich. Sin embargo, muchos de los síntomas y complicaciones acompañantes pueden tratarse para ayudar a los pacientes a mantener un funcionamiento óptimo por el mayor tiempo posible. La diabetes, si estuviera presente, puede tratarse con dieta y medicamentos como la insulina, y algunos de los problemas del corazón también pueden tratarse con medicamentos. Los problemas

ortopédicos como las deformidades de los pies y la escoliosis pueden tratarse con aparatos o cirugía. La fisioterapia puede prolongar el uso de los brazos y piernas. Los científicos esperan que los avances recientes en la comprensión de la genética de la ataxia de Friedreich lleven a descubrimientos en el tratamiento.

¿Qué servicios son útiles para los pacientes con ataxia de Friedreich y sus familias?

Se dispone de pruebas genéticas en algunos laboratorios especializados, los cuales pueden ayudar con el diagnóstico clínico, diagnóstico prenatal, y determinación del estado de portador. Los consejeros de genética pueden ayudar a explicar cómo se hereda la ataxia de Friedreich y su efecto en el paciente y su familia. El asesoramiento psicológico y los grupos de apoyo para personas con enfermedades genéticas también pueden ayudar a los pacientes y sus familias a afrontar la enfermedad. El médico de atención primaria del paciente puede evaluar las complicaciones como la diabetes y la escoliosis, y puede derivar a los pacientes a especialistas como cardiólogos y fisioterapeutas para que les ayuden con algunos de los otros problemas asociados.

¿Qué investigación se está realizando?

Dentro del gobierno Federal, el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS), un componente de los Institutos Nacionales de

Salud (NIH), tiene la responsabilidad principal de patrocinar la investigación sobre trastornos neurológicos. Como parte de esta misión, el NINDS realiza investigación sobre la ataxia de Friedreich y otras formas de ataxias hereditarias en sus instalaciones en el NIH y patrocina estudios adicionales en centros médicos de todos los Estados Unidos.

Los investigadores son optimistas respecto a que pronto estarán más cerca de entender las causas de la enfermedad, lo que finalmente los ayudará a desarrollar tratamientos eficaces y estrategias de prevención para la ataxia de Friedreich.

Los estudios que usan proteínas de levadura con una estructura química similar a la frataxina humana (consulte la sección sobre "¿Cómo se hereda la ataxia de Friedreich?") llevaron a hacer más estudios en ratones y humanos. Estos estudios revelaron que la frataxina, como la proteína de levadura — es una proteína mitocóndrica que normalmente debe estar presente en el sistema nervioso, el corazón y el páncreas. Sin embargo en los pacientes con la enfermedad, la cantidad de frataxina en las células afectadas de estos tejidos está enormemente reducida. Mayor evidencia de que la frataxina puede funcionar de manera similar a la proteína de levadura fue el hallazgo de niveles anormalmente altos de hierro en el tejido cardíaco de personas con ataxia de Friedreich. Se cree que el sistema nervioso, el corazón y el páncreas pueden ser particularmente susceptibles al daño de los radicales libres (producido cuando el exceso de hierro reacciona con el oxígeno) debido

a que una vez que ciertas células de estos tejidos son destruidas por los radicales libres no pueden ser reemplazadas. Las células nerviosas y musculares también tienen necesidades metabólicas que pueden hacerlas particularmente vulnerables al daño de los radicales libres. Los radicales libres han sido implicados en otras enfermedades degenerativas como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.

Sobre la base de esta información, los científicos y médicos han tratado de reducir los niveles de radicales libres, también llamados oxidantes, usando un tratamiento con "antioxidantes." Varios estudios clínicos en Europa sugieren que los antioxidantes como la coenzima Q10, la vitamina E, y la idebenona pueden ofrecer a los pacientes algún beneficio limitado. Actualmente hay ensayos clínicos en los Estados Unidos y Europa para evaluar la eficacia de la idebenona en los pacientes con ataxia de Friedreich. También hay un ensayo clínico en curso en Francia para examinar la eficacia de extraer selectivamente el exceso de hierro de la mitocondria. En el futuro cercano, podría traerse varios otros compuestos a ensayos clínicos. Para ver los ensayos actuales, vaya al siguiente sitio web: *www.clinicaltrials.gov*.

Debido a que la enfermedad está causada por la reducción en los niveles de fraxatina, muchos científicos están explorando maneras de aumentar esos niveles por medio de tratamientos farmacológicos, ingeniería genética, y sistemas de suministro de proteínas.

Armados con los conocimientos actuales de la frataxina y la ataxia de Friedreich, los científicos están trabajando para definir mejor el papel de la frataxina, aclarar cómo los defectos en el metabolismo del hierro pueden estar involucrados en el proceso de la enfermedad, y explorar nuevos enfoques terapéuticos para la enfermedad. El descubrimiento de la mutación genética que causa la ataxia de Friedreich por investigadores patrocinados por NINDS ha agregado ímpetu a los esfuerzos investigativos de esta enfermedad.

¿Dónde puedo obtener más información?

Para obtener más información acerca de trastornos neurológicos o programas de investigación patrocinados por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares, comuníquese con la Unidad de Recursos Neurológicos y Red de Información del Instituto (BRAIN, siglas en inglés) en:

BRAIN
P.O. Box 5801
Bethesda, Maryland 20824
(301) 496-5751
(800) 352-9424
www.ninds.nih.gov

También se dispone de información de las siguientes organizaciones:

Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA)
2001 Jefferson Davis Highway
Suite 209
Arlington, Virginia 22202
(703) 413-4468
www.faresearchalliance.org

Muscular Dystrophy Association
3300 East Sunrise Drive
Tucson, Arizona 85718-3208
(520) 529-2000
(800) 344-4863
www.mda.org

Genetic Alliance
4301 Connecticut Avenue, NW
Suite 404
Washington, DC 20008-2369
(202) 966-5557
(800) 336-GENE (4363)
www.geneticalliance.org

National Ataxia Foundation (NAF)
2600 Fernbrook Lane North
Suite 119
Minneapolis, Minnesota 55447-4752
(763) 553-0020
www.ataxia.org

National Organization for Rare Disorders (NORD)
P.O. Box 1968
(55 Kenosia Avenue)
Danbury, Connecticut 06813-1968
(203) 744-0100 (voice mail)
(800) 999-NORD (6673)
www.rarediseases.org

National Society of Genetic Counselors
401 North Michigan Avenue
Chicago, Illinois 60611
(312) 321-6834
www.nsgc.org

Prepared by:
Office of Communications and Public Liaison
National Institute of Neurological
Disorders and Stroke

National Institutes of Health
Department of Health and Human Services
Bethesda, Maryland 20892-2540

NIH Publication No. 07-87s February 2007