



Ataxia de Friedreich, revisión y actualización de la literatura con búsqueda sistemática de casos en Latinoamérica.

Friedreich's ataxia, review and literature update with a systematic search for cases in Latin America

María Alfaro-Olivera^{1,a} , Adriana Calle-Nuñez^{1,a} , Alfonso Uribe-León^{2,a} , Ismael Araujo-Aliaga^{1,b} 
Wilfor Aguirre-Quispe^{3,c} , Elison Sarapura-Castro^{1,c,d} , Mario Cornejo-Olivas^{1,4,c,d} 

RESUMEN

La Ataxia de Friedreich (AF) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva con compromiso multisistémico. En esta revisión, se actualizan aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínico-terapéuticos y se conduce una búsqueda sistemática de casos de AF reportados en Latinoamérica. La prevalencia de AF en poblaciones caucásicas es estimada entre 2 y 5 casos por 100 000 habitantes. En Latinoamérica se han publicado 35 estudios que reúnen 1481 casos en 6 países. Causada por la expansión anormal de repeticiones GAA en el gen *FXN*, la etiopatogenia está asociada a una reducción en los niveles de la proteína frataxina (que altera el metabolismo energético) y el acúmulo de hierro mitocondrial. El fenotipo clásico de AF suele comenzar antes de los 25 años, aunque hay otros de inicio tardío y retención de reflejos. La sintomatología se caracteriza por ataxia progresiva, alteración sensitiva, arreflexia, disartria, y alteraciones oculomotoras, además de compromiso cardiaco, endocrino y musculoesquelético. El diagnóstico requiere evaluación neurológica detallada, estudios neurofisiológicos, neuroimágenes y pruebas bioquímicas pero el enfoque determinante es el estudio genético que demuestre variantes genéticas bialélicas en el gen *FXN*. El manejo es multidisciplinario, orientado a aminorar los síntomas, prevenir complicaciones y brindar asesoramiento genético apropiado. Recientemente se ha aprobado el primer tratamiento farmacológico para AF con varios más en fases de experimentación.

PALABRAS CLAVE: Ataxia de Friedreich, Genes Recesivos, Ataxia, Proteínas de Unión a Hierro, América Latina.

SUMMARY

Friedreich Ataxia (FA) is an autosomal recessive neurodegenerative disease with multisystemic involvement. This update of epidemiological, pathophysiological, and clinico-therapeutic aspects of FA, includes a systematic review of cases in Latin America. The estimated FA prevalence in Caucasian populations is between 2 to 5 cases per 100 000. In Latin America, 1481 cases have been published in 35 articles from six different countries. Caused by an abnormally repeated expansion of GAA trinucleotide inside the *FXN* gene, FA's etiopathogenesis is associated with reduced levels of the frataxin protein, which disturb the energy metabolism and result in mitochondrial iron accumulation. The classic phenotype usually show symptoms before the age of 25, although there are others with

¹ Centro de Investigación Básica en Neurogenética, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

² Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao, Perú.

³ Neurosciences, Clinical Effectiveness and Public Health Research Group, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

⁴ Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

^a Médico residente de neurología.

^b Bachiller en genética y biotecnología.

^c Neurólogo.

^d Neurogenetista

a later onset. The main symptoms of AF are progressive ataxia, sensory disturbances, areflexia, dysarthria, and oculomotor alterations, in addition to cardiac, endocrine, and musculoskeletal compromise. Diagnostic workup requires a detailed neurological examination, neuroconduction studies, neuroimaging, and biochemical tests. The definitive diagnosis is provided by genetic testing showing biallelic variants within the *FXN* gene. The management is multidisciplinary, aimed at reducing symptoms, preventing complications, and providing an appropriate genetic counseling. Recently, the first pharmacological treatment for AF has been approved, with several others in clinical assessment trials.

KEYWORDS: Friedreich Ataxia, Recessive Genes, Ataxia, frataxin, Iron-Binding Proteins, Latin America.

INTRODUCCION

La ataxia de Friedreich (AF) es una enfermedad neurodegenerativa poco conocida por los profesionales de salud neurólogos y no neurólogos. Esta revisión provee información actualizada y relevante sobre aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos, para promover un diagnóstico oportuno y manejo adecuado en el personal sanitario. Se recopila información sobre la epidemiología incluyendo búsqueda sistemática de casos de AF en Latinoamérica, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento.

Definición y aspectos históricos

La AF es una ataxia hereditaria multisistémica de herencia autosómica recesiva caracterizada por una progresión de ataxia cerebelosa, disartria, piramidalismo, pérdida de sensibilidad profunda, cardiomiopatía hipertrófica, anomalía musculoesqueléticas y diabetes(1). La AF es causada por una expansión anormal de repeticiones GAA en el gen *FXN* ocasionando una disminución de la expresión de la proteína mitocondrial frataxina (2).

La AF fue descrita por primera vez por el médico alemán Nicholas Friedreich en una serie de 5 artículos, reportes de 9 casos correspondientes a 3 familias entre los años 1863 a 1877 (3,4). Friedreich quien fue profesor de Medicina en Heidelberg denominó a esta enfermedad como “atrofia de las columnas posteriores de la médula espinal” para referirse a una ataxia con edad de inicio alrededor de la pubertad, junto con escoliosis, deformidades en los pies, afectación cardíaca, y compromiso motor y sensitivo. Fue el neurólogo francés Pierre Marie quien décadas después, diferenció esta enfermedad de las ataxias dominantes y difundió los hallazgos de Friedreich en el mundo científico (5). En 1988, Chamberlain y colaboradores lograron localizar el locus asociado a AF en una región del cromosoma 9 (6).

Epidemiología

La AF es considerada la ataxia hereditaria más frecuente a nivel mundial, con una prevalencia estimada en poblaciones caucásicas de 1:20 000 - 1:50 000 (7). En algunas regiones se han descrito prevalencias muy bajas de AF como 1:750 000 en Finlandia y 1:330 000 en Rusia(7,8). En las poblaciones africanas y asiáticas se considera una enfermedad muy rara y la prevalencia es mucho menor(9).

Ataxia de Friedreich en Latinoamérica

Para determinar el impacto de la AF en Latinoamérica, realizamos una búsqueda sistemática de casos de Ataxia de Friedreich siguiendo las pautas PRISMA (figura 1). Se realizó una búsqueda de estudios publicados en las bases de datos de MEDLINE, LILACS y SciELO. La búsqueda incluyó los siguientes términos: “Friedreich Familiar Ataxia”, “Friedreich Spinocerebellar Ataxia”, “Friedreich’s Ataxia”, “Friedreich Disease”, “GAA expansión”, “Hereditary Spinal Sclerosis”, restringiéndose la búsqueda para Latinoamérica y el Caribe con los siguientes términos “Hispanic or Latino”, “Latin American” “Hispanic Americans”, así como búsqueda por cada país de la región. La búsqueda fue similar con términos en español para las bases de datos regionales. Para la búsqueda se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: 1) estudios observacionales, series de caso o reportes de caso que incluyan pacientes con diagnóstico genético de ataxia de Friedreich sin restricciones de edad. 2) Casos de ataxia de Friedreich en población Latinoamericana o del Caribe. 3) Estudios que consideren datos sociodemográficos y clínicos, individuales o agregados. 4) Estudios publicados hasta el 28 de enero de 2023.

Se utilizó el software Rayyan para eliminar duplicados y someter al screening por título y abstract. Posteriormente se revisaron los estudios a texto completo y se seleccionaron aquellos que cumplieron

con los criterios de selección. Los datos se extrajeron en una base de datos Excel. Los datos extraídos incluyeron: país, nombre del primer autor, año de publicación, número de casos / número de familias, edad de inicio de la enfermedad, sexo, cuadro clínico y diagnóstico genético y se resumen en la tabla 1.

El resultado de la búsqueda en las bases consideradas dio como resultado 193 estudios, 53 de ellos fueron evaluados a texto completo, quedando únicamente 35 estudios (10–44) que cumplieron con los criterios de selección. La selección de estudios se muestra en el diagrama de flujo PRISMA correspondiente.

Los 35 estudios corresponden a publicaciones en Brasil (1391 casos), México (52 casos), Colombia (24

casos), Perú (9 casos), Argentina (2 casos) y Cuba (3 casos), tal como se detalla en la figura 2. Es importante señalar que varios de los estudios publicados en Brasil corresponden a poblaciones temporales y geográficamente similares, por lo cual es probable que el número total de casos para dicho país esté sobreestimado. El total de casos con diagnóstico genético fue de 1481, de los cuales 1463 corresponden a casos homocigotas y 18 a casos heterocigotas compuestos. Respecto al sexo, existe una ligera predominancia en el sexo femenino, alcanzando un 54.6 % de los casos reportados para Latinoamérica. La edad de inicio se encontró que es de $15,2 \pm 7,7$ años, sin embargo, esta estimación no diferencia los fenotipos clásicos de los de inicio tardío, lo cual se debe tener en cuenta al momento de hacer comparaciones con poblaciones específicas.

Tabla 1. Ataxia de Friedreich en Latinoamérica, búsqueda sistemática de casos.

País Autor, año	Nº casos / Nº familias	Edad de inicio/ Sexo	Cuadro clínico	Diagnóstico genético
Brasil <i>Albano et al, 2002</i> (10)	17 casos / 15 familias	$9,8 \pm 4,1$ años	ND	17 casos con expansión homocigota
Brasil <i>Zeigelboim et al, 2017</i> (11)	30 casos / ND	10 F / 20 M	ND	Todos con diagnóstico genético, homocigotas
Brasil <i>Rezende et al, 2019</i> (12)	37 casos/ ND	$9,2 \pm 2,6$ años 26 F / 11 M	ND	Todos con diagnóstico genético, homocigotas
México <i>Boll et al, 2021</i> (13)	23 casos / ND	$15,6 \pm 3,8$ años 12 F / 11 M	ND	18 con expansión homocigota 5 con expansión heterocigota
Perú <i>Cornejo-Olivas et al, 2020</i> (14)	9 casos / 9 familias	ND	ND	7 con expansión homocigota 2 con expansión heterocigota
Brasil <i>Peluzzo et al, 2019</i> (15)	141 casos / 128 familias	ND	ND	138 homocigotas y 3 heterocigotas compuestos
Brasil <i>Fussiger et al, 2018</i> (16)	27 casos / 27 familias	ND	Presencia de fenotipos: parcial, clásico, LOFA y FARR	26 homocigotas y 1 heterocigota compuesto
Brasil <i>Rezende et al 2023</i> (17) <i>ENIGMA-Ataxia Working Group</i>	256 casos / ND	17 ± 9 años 131 F / 114 M	ND	Todos los diagnósticos de fueron confirmados genéticamente

Ataxia de Friedreich, revisión y actualización de la literatura con búsqueda sistemática de casos en Latinoamérica

Brasil <i>Harding et al, 2021(18)</i> <i>ENIGMA-Ataxia Working Group</i>	248 casos / ND	16.7 ± 9.2 años 128 F / 120 M	ND	243 con expansión homocigota 5 con expansión heterocigota compuesta
Brasil <i>Takazaki et al, 2018(19)</i>	28 casos / ND	ND 17 F / 11 M	19 casos con fenotipo clásico y 9 casos con fenotipo LOFA	28 con expansión homocigota
Brasil <i>Takazaki et al, 2021(20)</i>	27 casos / ND	ND 15 F / 12 M	24 casos con fenotipo clásico y 3 con fenotipo LOFA	27 casos con expansión homocigota
Brasil <i>Da Silva et al, 2013(21)</i>	22 casos / ND	15.0 ± 5.1 años 14 F / 8 M	20 casos con fenotipo clásico, 1 con fenotipo FARR y 1 con fenotipo LOFA	22 casos con expansión homocigota
Brasil <i>Vieira et al, 2015(22)</i>	21 casos / ND	13.8 ± 8.7 años 13 F / 8 M	Ataxia a la marcha, ataxia en extremidades, disartria, pérdida de sensibilidad, arreflexia, deformidad en pies, etc.	21 casos con más de 100 repeticiones GAA homocigotas
Brasil <i>Rezende et al, 2017(23)</i>	32 casos / ND	12.0±8.0 años 20 F / 16 M	23 casos con fenotipo clásico, 13 con fenotipo LOFA	36 casos con expansión homocigota
Brasil <i>Rezende et al, 2015(24)</i>	31 casos / ND	12.0±8.0 años 20 F / 11 M	29 casos con fenotipo clásico, 2 con fenotipo LOFA	31 casos con expansión homocigota
Brasil <i>Zeigelboim et al, 2018(25)</i>	30 casos / ND	ND 10 F / 20 M	ND	30 casos con diagnóstico genético
Brasil <i>Bonilha da Silva et al, 2014(26)</i>	35 casos / ND	13.3±5.2 años 22 F / 13 M	ND	35 casos con expansión homocigota
Brasil <i>Franca et al, 2009(27)</i>	24 casos / ND	13 F / 11 M	18 casos con fenotipo clásico, 5 con fenotipo FARR y 1 con fenotipo LOFA	24 casos con expansión homocigota
Brasil <i>Musegante et al, 2013(28)</i>	158 casos / ND	ND	ND	Todos con diagnóstico genético
Brasil <i>Albano et al, 2001(29)b</i>	17 casos / 15 familias	10 años ND	ND	17 con expansión homocigota
Brasil <i>Salomao et al, 2017(30)</i>	1 caso	28 años M	Ataxia a la marcha, pie cavo bilateral, atrofia de músculos peroneos, ausencia de reflejo tendinoso profundo y pérdida propioceptiva. Escoliosis leve	Expansión FXN con 66 repeticiones GAA

Brasil <i>Rangel et al, 2019(31)</i>	7 casos / ND	ND	ND	5 casos con con expansión homocigota y 2 casos heterocigotos
Brasil <i>Moro et al, 2014(32)</i>	3 casos / 1 familia	36 años 1 F / 2 M	Ataxia a la marcha, disartria, ausencia de reflejos, disfagia,	3 casos con diagnóstico genético
Argentina <i>Pérez et al, 2013(33)</i>	2 casos / 1 familia	33 años 1 F / 1 M	ataxia axial y apendicular, disartria, arreflexia	2 con expansión homocigota
Brasil <i>Cardozo et al, 2020(34)</i>	20 casos / ND	ND 11 F / 9 M	ND	20 con diagnóstico genético
Brasil <i>Schwartz et al, 1999(35)</i>	5 casos / ND	14 años 3 F / 2 M	ataxia axial y apendicular, disartria, arreflexia	5 con expansión homocigota
Brasil <i>Martinez et al, 2017(36)</i>	106 casos / ND	13.5±5.0 años 61 F / 45 M	88 casos con fenotipo clásico, 18 con fenotipo LOFA	106 casos con diagnóstico genético
Colombia <i>Pedraza et al, 2013(37)</i>	24 casos/ ND	ND	ND	24 con diagnóstico genético
México <i>Cervantes et al, 2009(38)</i>	1 caso	15 años F	ND	1 con expansión homocigota
Brasil <i>Abraham et al, 2016(39)</i>	11 casos / 10 familias	8-20 años 9 F / 2 M	ND	11 con expansión homocigota
Brasil <i>Santos et al, 2015(40)</i>	20 casos / ND	15,4 ± 5,2 años 12 F / 8 M	ND	20 con diagnóstico genético
México <i>Rasmussen et al, 2006(41)</i>	14 casos / ND	ND	ND	14 con expansión homocigota
México <i>Gómez et al, 2004(42)</i>	14 casos / 12 familias	ND	ND	14 con expansión homocigota
Cuba <i>Cruz-Mariño et al, 2010(43)</i>	3 casos / 2 familias	11 años 2F / 1M	Debilidad progresiva, ataxia axial y apendicular, disartria, arreflexia	3 con diagnóstico genético
Brasil <i>Chevis et al, 2012(44)</i>	33 casos /	ND 18 F / 15 M	ND	33 con expansión homocigota

ND: no disponible, LOFA: late onset Friedreich's ataxia, FARR: Friedreich's ataxia with retained reflexes

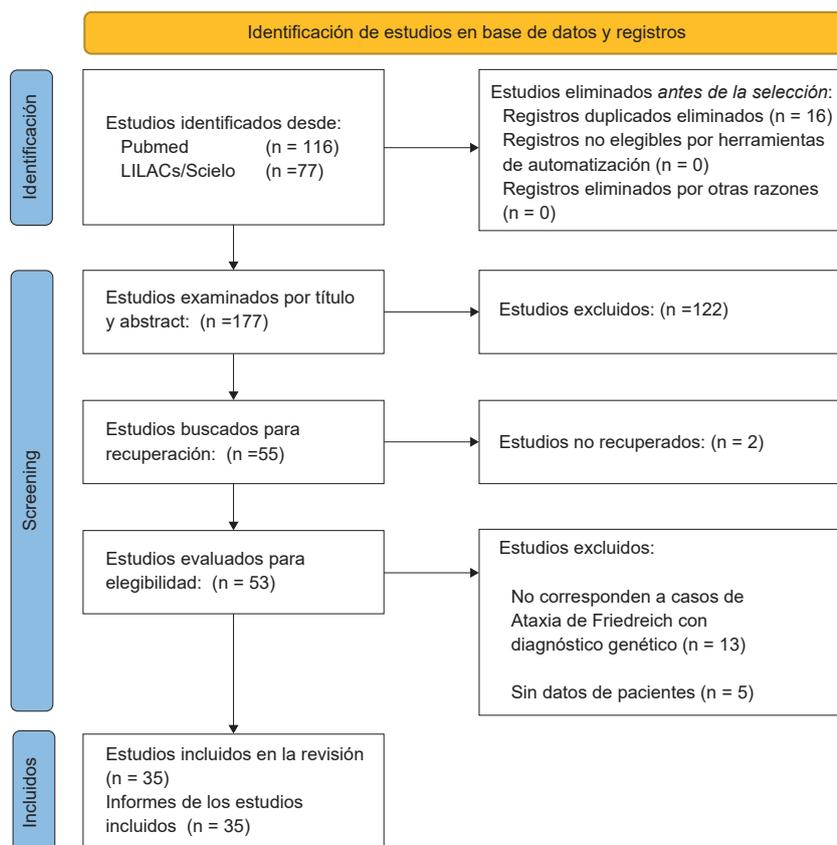


Figura 1. Diagrama de flujo para la búsqueda sistemática de casos de Ataxia de Friedreich en Latinoamérica

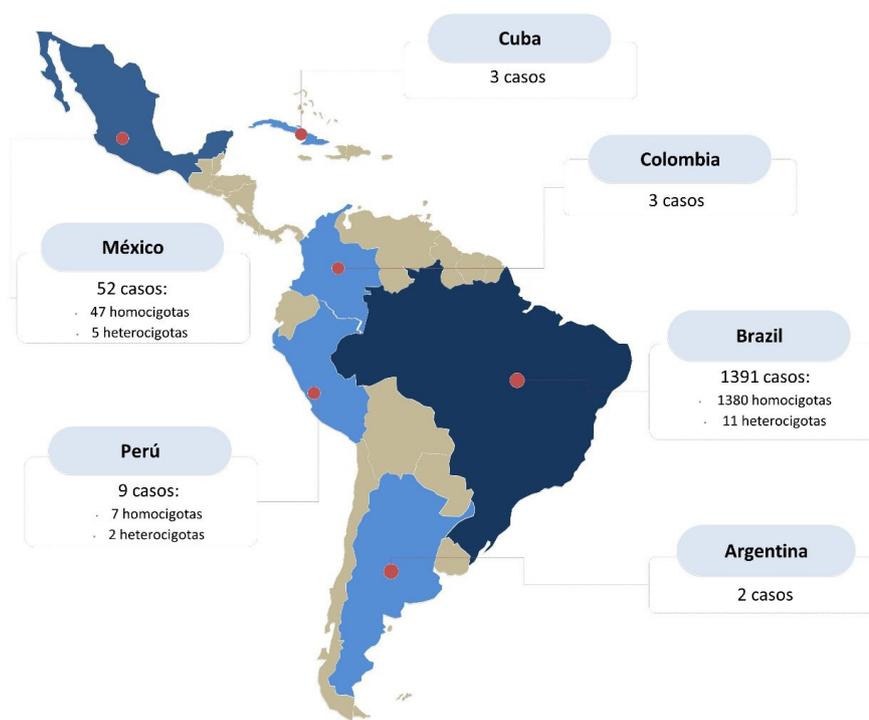


Figura 2. Distribución de casos reportados de ataxia de Friedreich en Latinoamérica

GENÉTICA

La AF es una enfermedad autosómica recesiva causada por la expansión anormal de repeticiones GAA ubicadas en el primer intrón del gen *FXN* (Cr9q21.11), que codifica una proteína denominada frataxina(45). Alrededor del 94% de individuos afectados tiene una expansión bialélica anormal; mientras que el resto presenta una expansión anormal en un alelo y una variante patogénica diferente en el otro (46).

Los alelos *FXN* en la población general contienen entre 5 a ~30 repeticiones GAA; mientras que los pacientes AF presentan alelos de ~70 repeticiones GAA a más. No obstante, los límites del rango en la clasificación de alelos no están totalmente definidos debido a fenotipos intermedios y tamaño de alelos fuera del rango propuesto(47).

Los mecanismos que conllevan a la degeneración en AF están relacionados fundamentalmente a la pérdida de función a causa de un silenciamiento génico a nivel transcripcional(48). La expansión anormal de GAA genera cambios estructurales como la formación de loops y la heterocromatinización anormal debido a la metilación del ADN y a la modificación de histonas por desacetilación o metilación (49). Estos cambios afectan el funcionamiento de la ARN polimerasa II, conllevan a una reducción del total de ARNm transcritos y menor traducción de la proteína frataxina. (50) A diferencia de otras enfermedades por expansión de microsatélites, la AF no comparte la característica conocida como anticipación genética, debido a su naturaleza autosómica recesiva (46).

FISIOPATOLOGÍA

La frataxina (*FXN*) es una proteína compuesta por 210 aminoácidos, que actúa a nivel de la matriz mitocondrial (51). La *FXN* se distribuye predominantemente en tejidos con alto gasto metabólico como el corazón, el cerebro, el hígado, el páncreas y el músculo esquelético (52). Se han asignado varias funciones a la *FXN*, demostrando que estaría involucrada principalmente en el metabolismo celular y la homeostasis del hierro (53).

La *FXN* participa en la activación del ensamblaje de los clusters hierro- sulfuro o ISC, que están

compuestos de 2 o 4 átomos de hierro enlazados con 2 o 4 átomos de sulfuro [2Fe-2S] [4Fe-4S] (54). El ensamblaje de hierro y sulfuro ocurre en un complejo proteico, conformado por la proteína ISCU (Iron-sulfur cluster assembly) que actúa como andamio, la proteína transportadora de acilo (ACP) y una cisteína desulfurada (NFS1) que dona átomos de sulfuro con la ayuda de una proteína estabilizadora ISD 11. La *FXN* promovería la transferencia de azufre de la NFS1 a la proteína de andamiaje ISCU, así como la donación de átomos de Fe (55). Los grupos ISC participan en el transporte de electrones en los complejos I y II de la cadena respiratoria, donde gracias a un proceso de fosforilación oxidativa genera ATP (52).

La deficiencia de la *FXN* que ocurre en la AF disminuye la formación de grupos ISC. Esto se manifiesta en la disminución de la producción de adenosina trifosfato (ATP) y una acumulación excesiva de hierro mitocondrial (56). El hierro libre a través de la reacción química de Fenton activa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las mitocondrias, llevando a la muerte celular (57). Estos mecanismos fisiopatológicos que conllevan a la neurodegeneración en AF se muestran en la figura 3.

La neuroinflamación sería otro mecanismo de neurodegeneración en AF (58). Ante el daño oxidativo y la ferroptosis se produce un aumento en la activación de la microglía y los astrocitos; células de defensa del sistema nervioso que producen citocinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno (59). En la AF la neuro inflamación crónica altera el equilibrio entre la formación de especies reactivas y la defensa antioxidante endógena, incrementando la muerte neuronal. En la AF también se compromete la remielinización, siendo la oligodendroglia y las células de Schwann las más susceptibles al déficit de *FXN* (60).

La neurodegeneración ocurre tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, afectando principalmente los ganglios de la raíz dorsal, las columnas posteriores, provocando desmielinización de los tractos espinocerebelosos y atrofia de los núcleos dentados, esto debido a que en el sistema nervioso la expresión de la *FXN* es mayor en los ganglios de la raíz dorsal y en la capa granular del cerebelo (61).

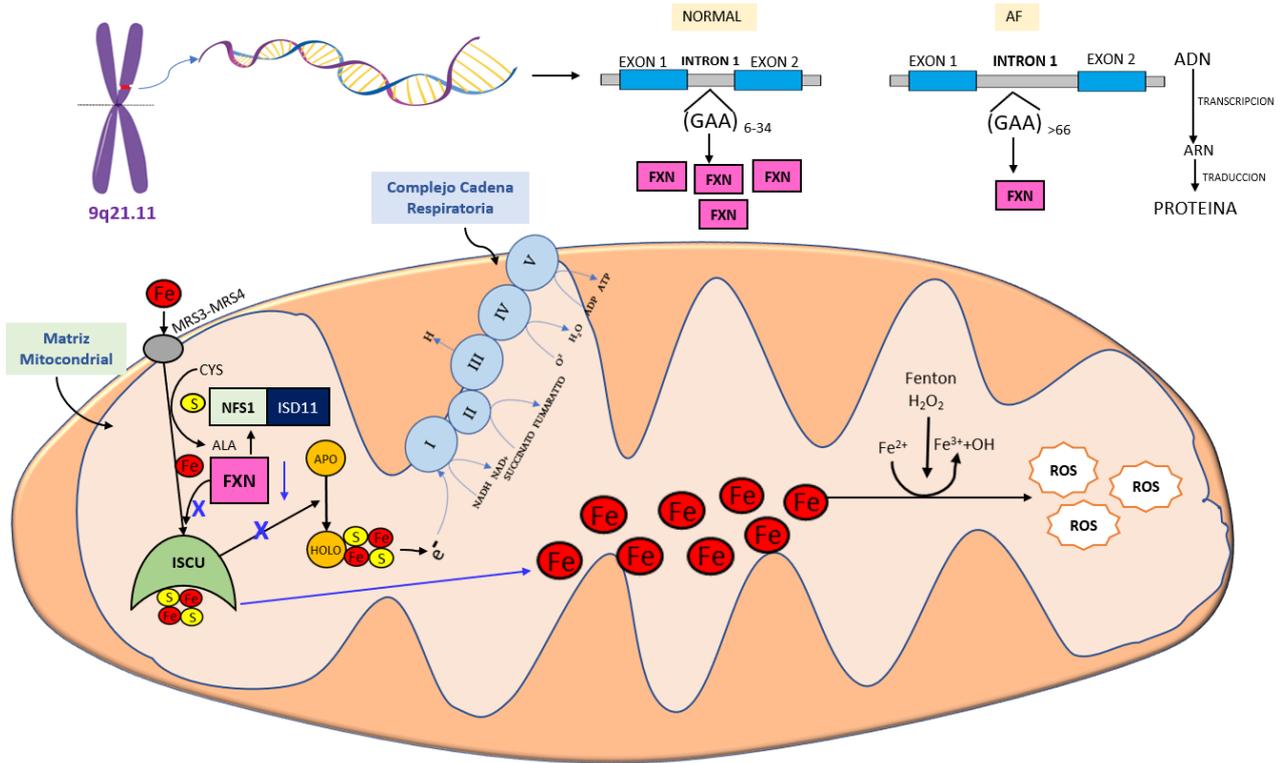


Figura 3. Neurodegeneración en Ataxia de Friedreich, principales mecanismos. FXN: Proteína Frataxina, Fe: Hierro, S: Sulfuro, ISCU: Proteína Iron-sulfur cluster assembly, NFS1: cisteína desulfurada, ISD 11: proteína chaperona ISD11, Cys: Cisteína, Ala: Alanina, ROS: reactive oxygen species.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AF es una enfermedad multisistémica que afecta principalmente el sistema nervioso, tanto central como periférico; así como los sistemas musculoesquelético, cardiovascular y endocrino. En una cohorte europea se encontró que los síntomas iniciales neurológicos correspondieron a un 90,7% y los síntomas no neurológicos en un 9,3% de los casos (62).

Manifestaciones neurológicas

La ataxia es el síndrome cardinal en AF. La ataxia es resultado de una disfunción combinada del cerebelo, los cordones posteriores y los tractos espinocerebelosos de la médula espinal, los nervios periféricos y en algunas ocasiones, el sistema vestibular. Se presenta precozmente en todos los casos de AF con una progresión lenta. Se evidencia a nivel apendicular, con dismetría y disidiadocinesia, y a nivel axial, con inestabilidad durante la bipedestación y la marcha(50). La disartria cerebelosa, con disfunción muscular laríngea o velofaríngea, se presenta en un 70% de casos de AF con lenta progresión(33,63).

Las alteraciones sensitivas se producen debido al compromiso de la médula espinal, la radiculopatía y la neuropatía periférica. La degeneración temprana de la columna posterior de la médula espinal compromete la propiocepción, produciendo predominantemente hipopalestesia, abatiestesia y dificultad en la discriminación entre dos puntos (64).

La arreflexia es un síntoma predominante en AF. Los reflejos osteotendinosos se encuentran disminuidos o abolidos en alrededor de un 90% de pacientes con AF. Esta afectación ocurre por la degeneración precoz de los ganglios de la raíz dorsal y la neuropatía periférica. Los pacientes con fenotipos de inicio tardío suelen preservar los reflejos osteotendinosos (65).

Los signos piramidales se producen por afectación de la vía corticoespinal a nivel de la médula espinal. Las respuestas plantares extensoras están presentes hasta en 70 a 90% de los casos de AF. No obstante, la espasticidad y la hiperreflexia no suelen evidenciarse clínicamente, ya que están enmascaradas por el compromiso de la segunda motoneurona. En las formas tardías de AF se puede apreciar una mayor

frecuencia de espasticidad, con contracturas y espasmos musculares. En estadios avanzados de la enfermedad puede observarse paraparesia, o incluso cuadriparesia (66).

Se han descrito alteraciones de la vía sensorial visual en la AF. Si bien la mayoría de los pacientes con AF no mencionan síntomas visuales, hasta un 30% presenta signos de disfunción visual durante la evaluación clínica como: una menor sensibilidad al contraste, disminución de la agudeza visual y defectos campimétricos (66). Se ha documentado que hasta 90% de casos AF presentan alguna anomalía documentada en los potenciales evocados visuales (67). Las imágenes por tomografía de coherencia óptica muestran una reducción de la capa de fibras nerviosas, con disminución del grosor en todos los cuadrantes, con respeto de la mácula y regiones circundantes. En formas más severas de AF, asociadas a grandes expansiones de repeticiones, hay una evolución más rápida del compromiso visual semejante a la neuropatía óptica hereditaria de Leber (68).

Las alteraciones del sistema oculomotor son comunes en la AF. La mayoría de las anomalías oculomotoras se explican por el compromiso del tronco encefálico, el cerebelo y sus conexiones; y se producen en alrededor del 40% de los pacientes (66,69). En AF la fijación ocular se interrumpe con intrusiones sacádicas, como las sacadas de onda cuadrada y flutter ocular. Las sacadas de onda cuadrada usualmente horizontales se producen tanto en la mirada primaria, durante la fijación y en el seguimiento lento. Estas pueden tener, con menos frecuencia, un componente vertical asociado y ser oblicuas, o presentarse verticales de manera aislada. El nistagmo provocado por la mirada horizontal lateral es el más frecuentemente encontrado en AF y se produce en alrededor del 60% de los casos (69). Otras alteraciones oculomotoras son las que se producen durante los movimientos sacádicos como la latencia prolongada y la dismetría (70). En un estudio de 20 pacientes con AF, se observó que en promedio el 54% de las sacadas fueron adecuadas, 37% hipermétricas y 9% hipométricas (71).

La AF asocia alteraciones neuro-otológicas como disfunción vestibular e hipoacusia. La latencia prolongada de los reflejos vestibulo-oculares son características en AF y se produce por el compromiso del núcleo vestibular del tronco encefálico y del VIII nervio craneal (72). Hasta un 25% de casos de AF presentan oscilopsia en relación a afectación vestibular

bilateral (71). Alrededor del 8-10% de pacientes con AF cursa con pérdida progresiva de la audición con diversos grados de alteración en potenciales evocados auditivos (66,73).

Las manifestaciones autonómicas en AF están relacionadas principalmente con la micción y la defecación. Se presentan tanto retención como urgencia urinarias, resultado de la hipoactividad o hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga (28). Los pacientes con AF frecuentemente presentan estreñimiento, relacionado con una motilidad intestinal reducida, o incontinencia fecal. Otras manifestaciones disautonómicas son la bradicardia, la dishidrosis y cambios en la piel por alteraciones vasomotoras con frialdad distal y cianosis (50).

La AF compromete también las funciones cognitivas en grado variable. El compromiso disejecutivo incluye alteraciones en la velocidad de procesamiento de información, memoria de trabajo, abstracción, atención y razonamiento. El compromiso cognitivo se ha relacionado con una afectación en las conexiones entre el cerebelo y las áreas prefrontales, así como de redes más extensas que involucraría la protuberancia, el tálamo y otras áreas corticales. Dentro de las áreas corticales que se verían afectadas sería la corteza parietal, lo que explicaría las alteraciones en la capacidad visoconstructiva y visoespacial de los pacientes (48,50).

Los pacientes con AF experimentan síntomas psiquiátricos diversos. La depresión es tanto reactiva a la enfermedad como secundaria a la neurodegeneración de varios núcleos encefálicos. Las formas severas de depresión se presentan hasta en un 10% de los pacientes con AF (50). Se han descrito otras manifestaciones clínicas diversas incluyendo alteraciones del sueño, coexistencia de cefaleas primarias como migraña, crisis epilépticas entre otros (66).

Manifestaciones sistémicas

Las manifestaciones sistémicas incluyen grados variables de cardiomiopatía, los trastornos de la conducción, diabetes mellitus, la escoliosis y las deformidades musculoesqueléticas.

El compromiso cardíaco es frecuente y repercute considerablemente en la morbimortalidad de los pacientes con AF. La cardiopatía es la primera causa de mortalidad en AF y es más frecuente y severo en formas tempranas con mayores expansiones GAA (74). La miocardiopatía se presenta en hasta el 40%

de los casos, posiblemente asociada a fenómenos de miocarditis con acumulación de hierro y estrés oxidativo que causan muerte celular, pérdida de las proteínas contráctiles y una remodelación cardiaca por fibrosis (66,75). La cardiomiopatía hipertrófica concéntrica es la forma más común de cardiomiopatía, con mayor afección del ventrículo izquierdo. Se ha observado que pacientes AF que iniciaron con cardiomiopatía hipertrófica luego devinieron en una cardiomiopatía dilatada asociada a mayor mortalidad (76). La fracción de eyección puede tener una evolución tórpida hasta en 22% de los pacientes (77). La remodelación cardiaca favorece a la aparición de trastornos de la conducción. Los pacientes AF suelen presentar alteraciones de la repolarización en derivadas inferiores y laterales del ECG hasta en un 85% de casos. Se han registrado bloqueos de rama en aproximadamente 18% de casos (77). Las arritmias auriculares como el flutter y la fibrilación auricular se describen hasta en 5% de casos, con menor ocurrencia de arritmias ventriculares (66). Al inicio de la enfermedad miocárdica, el paciente suele mantenerse asintomático, con una adecuada fracción de eyección; sin embargo, puede disminuir considerablemente poco antes de su muerte (78).

La diabetes es el trastorno metabólico más reportado en pacientes con AF. Se presenta en alrededor del 8%, con mayor frecuencia y formas más severas en aquellos que iniciaron con síntomas de AF antes de los 25 años (66). El diagnóstico de diabetes en AF suele realizarse en la edad adulta (79). La aparición de diabetes en AF se explica por la disfunción mitocondrial desencadenada por la deficiencia de frataxina, que alteran las señales de estímulo para la secreción de insulina. Entre otras explicaciones se encuentran el estrés oxidativo, y la activación de señales proapoptóticas que destruyen las células B pancreáticas. La disfunción mitocondrial en el hígado, los adipocitos y en el músculo esquelético conlleva a un incremento de la adiposidad corporal y a la resistencia a la insulina (80). Otras alteraciones endocrinas en AF incluyen hipotiroidismo en aproximadamente 4% de los paciente, particularmente en la AF de inicio tardío (66).

La escoliosis y las deformaciones de los pies son las manifestaciones musculoesqueléticas más características en los pacientes con AF. La localización más común de la escoliosis es la torácica, seguida de la lumbar. Hasta un 90% de los pacientes menores de 15 años presentan escoliosis moderada a severa, que incluso pueden requerir de cirugía (81). Se ha descrito hipercifosis hasta en un 66% de casos. Las

deformidades en los pies se presentan hasta en el 57% de casos de AF (66).

FENOTIPOS CLÍNICOS EN AF

La AF típica está caracterizada por ataxia mixta de la marcha y las extremidades, disartria, pérdida de reflejos de las extremidades inferiores y compromiso sensitivo. A esta presentación se le conoce como fenotipo clásico y se presenta hasta en 75% de los casos. En el fenotipo clásico, la edad de presentación se da entre los 10 y los 16 años, con una progresión lenta y con frecuente compromiso cardíaco (82). En este fenotipo son comunes la ausencia de reflejo rotuliano y aquileo asociado a la respuesta plantar extensora. La espasticidad de miembros inferiores es también frecuente y se asocia a deformidad en equinovaro (65,66).

Los casos que difieren del fenotipo clásico se conocen como fenotipos atípicos y representan hasta el 25% de casos (83). Los fenotipos atípicos más conocidos de AF incluyen 1) la AF de inicio tardío o LOFA, 2) la AF de inicio muy tardío o VLOFA y 3) la variante con conservación de reflejos FARR (84).

En el fenotipo LOFA (del inglés Late Onset Friedreich Ataxia), la edad de inicio de síntomas ocurre después de los 25 años. Este fenotipo se asocia con expansiones menores de alrededor de 500 repeticiones GAA (85). Se caracteriza por espasticidad de extremidades inferiores, retención de reflejos, con menor compromiso cardíaco y esfinteriano (66). Aquellos casos que inician síntomas después de los 40 años, se les conoce como el fenotipo VLOFA (del inglés Very late onset Friedreich ataxia) asociado a expansiones de alrededor de 300 repeticiones GAA (85).

El fenotipo AF con retención de reflejos FAAR (del inglés Friedreich Ataxia with retained reflexes) se presenta en aproximadamente el 12% de los pacientes con expansión bialélica para la expansión GAA (65). La edad de inicio es variable con rangos entre los 13 a 45 años (86). En el fenotipo FAAR, los reflejos osteotendinosos pueden estar incrementados o incluso asociar clonus. Estos se asocian a una menor incidencia de miocardopatía y compromiso musculoesquelético (65,85). Además de los fenotipos atípicos ya descritos, existen reportes aislados que proponen fenotipos alternativos como: 1) AF de Arcadian descrito en diez familias acadianas de Nueva Brunswick, Canadá, caracterizada por ataxia leve con inicio tardío y menor ocurrencia de miocardopatía y diabetes (87);

2) Heterocigotos con variantes puntuales del gen FXN, que presentan un fenotipo clínico más leve, con una progresión lenta pero una marcha espástica de inicio temprano, reflejos conservados, sin disartria y sin ataxia; 3) Heterocigotos con grandes deleciones en FXN, fenotipo caracterizado por una progresión rápida con manifestaciones neurológicas severas, que asocian otros movimientos anormales como corea y temblor de intención; 4) AF de inicio temprano, con

inicio en menores de diez años, se han reportado casos incluso en menores de 5 años, caracterizada por rápida progresión, baja estatura, extremidades cortas y una alta ocurrencia de miocardiopatía y diabetes. y 5) Miocardiopatía aislada, asociada a aparición muy tardía de la ataxia. (66,82)

Las características clínicas entre fenotipos típicos y atípicos se resumen en la (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de AF por fenotipos Típico vs atípicos

Manifestaciones Clínicas	Típico	Atípico (tardío)
Frecuencia (%)	83.1	16.6%
Edad (años)	29 ± 11.9	50 ± 10.4
Edad de inicio (años)	12 ± 4.4	32.5 ± 7.4
Sexo Hombres/Mujeres	47.6/52.4	42.6/57.4
Duración de la enfermedad (años)	17 ± 11.9.	14 ± 7.4
Estadio de Invalidez	83.1	16.6
Genética: Repeticiones GAA (%)	78.8	16.3
Escoliosis Leve/mod/sev (%)	34.6/32/13.7	25.9/6.5/1.9
Deformidades de los pies Leve/mod/sev (%)	11.9/27.6/24.6	7.4/14.8/1.9
Cardiomiopatía (%)	46.1	11.1
Movimientos anormales de los ojos (%)	90.7	88.9
Disminución de la agudeza visual (%)	37.2	34.3
Perdida de la audición	12.4	3.7
Diabetes tipo 1-2 (%)	4.8/3	0/3.7
Hipotiroidismo (%)	3.3	7.4
Disfagia Leve/mod/sev (%)	43.7/23.9/1.9	44.4/18.5/0.9
Síntomas sensitivos pies Leve/mod/sev(%)	22.7/31.6/36.6	32.1/41.5/18.9
Paresia (%)	65.9	25.9
Miembros sup. Proximal Leve/mod/sev(%)	18.1/5.2/1.5	2.8/0/0
Miembros sup. Distal Leve/mod/sev(%)	22.6/18.1/5.6	13.9/0.9/0
Miembros inf. Proximal Leve/mod/sev(%)	22.3/23/12.9	12.1/1.9/0
Miembros inf. Distal Leve/mod/sev(%)	14.2/18.3/30.3	16.8/6.5/0
Reflejos: Hiperreflexia/Arreflexia(%)	1.1/89.4	10.2/38.9
Alergia inespecífica(%)	9.4	11.1
Depresión (%)	13.9	15.8
Ansiedad(%)	3.3	1.9
Disfunción urinaria(%)	43.7	38.9

Traducido y adaptado de Reetz, Dogan y Col. (2018) (66)

DIAGNÓSTICO

Todo paciente con sospecha clínica de AF debería completar una evaluación clínica y neurológica integral. Los exámenes complementarios para AF (neurofisiológicos, imagen y laboratoriales) están orientados a estimar la extensión del compromiso neurológico y sistémico. El diagnóstico definitivo se confirma con un estudio genético.

Los estudios de conducción nerviosa evidencian un compromiso neurofisiológico temprano con reducción o ausencia de potenciales de acción sensitiva; sin embargo, esto podría variar según el fenotipo. Los fenotipos de inicio tardío suelen tener una conducción nerviosa normal (88).

La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) cerebral habitualmente no muestra cambios

significativos en el cerebelo; sin embargo, se pueden apreciar diversos grados de atrofia del tronco encefálico afectando principalmente la región central del mesencéfalo, los pedúnculos cerebelosos, el vermis rostral, del núcleo dentado, los núcleos de la base, el cuerpo calloso y el quiasma óptico, que se observan sobretodo en estadios avanzados de la enfermedad (18). Por el contrario, la IRM de columna muestra el adelgazamiento de la médula espinal cervical y torácica con disminución de su diámetro anteroposterior esto debido al adelgazamiento de las columnas dorsales y los tractos espinocerebelosos (89).

En la evaluación cardíaca, se recomienda realizar un electrocardiograma y un ecocardiograma en el momento del diagnóstico, y posteriormente con una frecuencia anual para descartar alteraciones estructurales. En pacientes con palpitaciones se sugiere realizar una evaluación con un monitoreo Holter para descartar alteraciones de la conducción cardíaca (86,90).

Respecto de los exámenes séricos, se sugiere realizar el dosaje de glucosa y pruebas de tolerancia oral a la glucosa por lo menos una vez al año para detectar cambios tempranos que permitan un diagnóstico oportuno de diabetes. Otros estudios serológicos como el hemograma, perfil tiroideo, dosaje de vitamina E y B, resultan útiles en el diagnóstico diferencial de la AF.(86)

Diagnóstico genético

La técnica molecular “gold standard” para la determinación cuantitativa del número de repeticiones del de la expansión GAA en el gen FXN es el Southern Blot; sin embargo, su uso está restringido para la investigación debido a su alto costo y dificultad. Por ello, habitualmente el diagnóstico molecular para AF se realiza con las técnicas PCR y TP-PCR y electroforesis capilar(13,91). En pacientes con sospecha clínica de AF y con un solo alelo expandido, se recomienda el uso de la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) y/o la secuenciación de los exones del gen FXN, con el fin de determinar delecciones o variantes puntuales(91).

A pesar de los avances en el diagnóstico y la introducción de pruebas genéticas persiste un retraso de 4-5 años en el diagnóstico de AF en pacientes con síntomas neurológicos y hasta de 6 años en pacientes sin síntomas neurológicos (62).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la AF es amplio y el interrogatorio, los antecedentes patológicos y exámenes serológicos juegan un rol importante en el diagnóstico. En un paciente con ataxia progresiva esporádica se deben descartar causas secundarias: toxicidad por fármacos incluyendo alcohol, litio, antiepilépticos y quimioterápicos; causas inmunomediadas por formación de anticuerpos (anticuerpos antitiroideos, anti-GAD, ataxia relacionada a gluten), ataxia por degeneración cerebelosa paraneoplásica, ataxias por deficiencia de vitaminas B1 y B12, causas infecciosas y otras enfermedades degenerativas como la atrofia multisistémica (92).

En pacientes con antecedentes familiares, se deben considerar las ataxias dominantes de penetrancia incompleta como algunas ataxias espinocerebelosas. Las ataxias recesivas que se deben considerar en el diferencial incluyen la ataxia por deficiencia de vitamina E, con una presentación muy parecida a la AF, pero suelen tener más compromiso en la agudeza visual y concentraciones bajas de vitamina E en sangre. La Ataxia Telangiectasia que cursa con niveles de alfafetoproteína elevados. Otras ataxias hereditarias para considerar son las ataxias con apraxia oculomotora, ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay, xantomatosis cerebrotendinosa, síndrome de Marinesco-Sjögren; estas a diferencia de la AF cursan con atrofia cerebelar temprana. En pacientes con predominio de neuropatías periféricas y pie cavo se plantea como diagnóstico diferencial la enfermedad de Charcot Marie Tooth. Dentro de los desórdenes metabólicos hereditarios que cursan con ataxia podemos encontrar la enfermedad de Wilson por acúmulo de cobre en los ganglios basales; la deficiencia de coenzima Q10 y otros desórdenes mitocondriales (93).

Aproximación terapéutica en AF

El paciente con sospecha de AF debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario conformado por especialistas en neurología, cardiología, endocrinología, medicina física, psiquiatría, oftalmología, otorrinolaringología, traumatología y genética médica (86,93).

Recientemente (febrero, 2023), la FDA aprobó el uso de omaveloxolona 150mg/día, un activador del factor transcripcional NRF2- proteína que regula la respuesta ante el estrés oxidativo- como tratamiento farmacológico en AF en mayores de 15 años. Los

ensayos clínicos con este fármaco han mostrado una mejoría de la función bulbar, coordinación de las extremidades y estabilidad en sus participantes. El aumento de enzimas hepáticas fue el evento adverso más significativo por lo que se sugiere controles periódicos con dosaje aminotransferasas bilirrúbinas séricas. Otros efectos adversos reportados están el aumento de los niveles de colesterol y aumento del Péptido natriurético B, sugiriéndose una evaluación cardíaca para evaluar continuidad del fármaco en estos casos (94–96). Este fármaco aún no se encuentra disponible a nivel regional.

Otros fármacos para AF aún en estudio incluyen idebenona y la Coenzima Q10 que son fármacos con efecto antioxidante. La epicatequina y los agonistas de PPAR γ , como la leriglitazona, actuarían mejorando la función mitocondrial. Los inhibidores de la histona deacetilasa, el interferón-gamma, la eritropoyetina (EPO) y el resveratrol actuarían aumentando la actividad de la frataxina (97).

Terapia génica

En los últimos años han incrementado los estudios de terapia génica en AF. Estas terapias consisten en la administración de terapias a través de vectores virales y no virales que ulteriormente codifiquen FXN. Los vectores virales utilizados incluyen lentivirus, el virus del herpes simple tipo 1, adenovirus retrovirus y poxvirus (98). Si bien varios ensayos han mostrado resultados alentadores por su eficiencia de transducción, hay dificultades en la especificidad de los métodos de administración. La sobreexpresión de FXN no está exenta de riesgos y complicaciones como toxicidad cardíaca y hepática (99) multisystemic disorder predominantly caused by GAA hyper expansion in intron 1 of frataxin (FXN). Al momento no existe terapia génica alguna aprobada para AF.

Pronóstico

La expectativa de vida de los pacientes con AF promedio es de 40 a 50 años, y los que tienen un mayor compromiso pueden fallecer incluso antes de los 40 años. La principal causa de muerte en AF incluye la cardiomiopatía y síndromes relacionados (74,100).

Perspectivas sobre el diagnóstico y cuidado de AF en Perú

La aplicación universal de las recomendaciones planteadas para el diagnóstico oportuno y el manejo integral de AF tiene grandes retos en el Perú y varias

regiones de Latinoamérica. El entrenamiento en genética y enfermedades raras en pre y posgrado es aún insuficiente, y en varias regiones casi inexistente. Esta debilidad en la formación médica asocia una baja sospecha diagnóstica, orientación inadecuada de los casos con exceso de exámenes auxiliares con poco valor predictivo al diagnóstico definitivo. El acceso limitado a tecnologías de genotipificación y secuenciación para enfermedades por expansión de repeticiones como el triplete GAA de Friedreich y más aún secuenciación para identificación de variantes puntuales, limita que casos de AF tengan diagnóstico definitivo. Las limitaciones de acceso directo o referencia efectiva a evaluaciones multidisciplinarias incluyendo medicina física y rehabilitación, cardiología, endocrinología entre otras que usualmente se concentran en las grandes urbes, afectan directamente la calidad de atención y manejo de los casos de AF. La limitada cantidad de especialistas con formación en genética y asesoramiento genético dificulta que los pacientes con AF y familiares en riesgo reciban orientación e información adecuada para la toma de decisiones respecto a planificación familiar, diagnóstico presintomático y otras decisiones vitales. La omaveloxolona recientemente aprobada por FDA para AF, cuenta con autorización para su comercialización, sin embargo aún no está disponible en el mercado y posiblemente sea una alternativa inalcanzable en varias regiones de Latinoamérica por su costo elevado, burocratización de los trámites de autorización de uso y presupuestos gubernamentales que difícilmente pueden priorizar la atención de enfermedades raras o huérfanas.

Financiamiento

Revisión financiada por los autores, con apoyo logístico del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas y soporte académico de la Universidad Científica del Sur.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés para esta publicación.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los pacientes con Ataxia de Friedreich (AF) y a sus familias que motivaron e hicieron posible la elaboración de esta revisión, y al equipo del servicio de Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) por su apoyo logístico y revisión crítica de la redacción del manuscrito.

Correspondencia

Mario Cornejo-Olivas
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Jr. Ancash 1271, Barrios Altos, Lima, Perú, 15003
Correo electrónico: mario.cornejo.o@incngen.org.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain J Neurol.* 1981;104(3):589-620.
2. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science.* 1996;271(5254):1423-7.
3. Friedreich N. Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med.* 1863;26(3):391-419.
4. Friedreich N. Ueber Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med.* 1877;70(1):140-52.
5. P M. Sur l'heredo-ataxie cerebelleuse. *Sem Med.* 1893;13:444-7.
6. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y, et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature.* 1988;334(6179):248-50.
7. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *J Neurochem.* 2013;126 Suppl 1:11-20.
8. Juvonen V, Kulmala SM, Ignatius J, Penttinen M, Savontaus ML. Dissecting the epidemiology of a trinucleotide repeat disease - example of FRDA in Finland. *Hum Genet.* 2002;110(1):36-40.
9. Labuda M, Labuda D, Miranda C, Poirier J, Soong BW, Barucha NE, et al. Unique origin and specific ethnic distribution of the Friedreich ataxia GAA expansion. *Neurology.* 2000;54(12):2322-4.
10. Albano LMJ, Nishioka SAD, Moysés RL, Wagenführ J, Bertola D, Sugayama SMM, et al. Friedreich's ataxia: cardiac evaluation of 25 patients with clinical diagnosis and literature review. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(5):444-51.
11. Zeigelboim BS, Mesti JC, Fonseca VR, Faryniuk JH, Marques JM, Cardoso RC, et al. Otoneurological Abnormalities in Patients with Friedreich's Ataxia. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017;21(1):79-85.
12. Rezende TJR, Martinez ARM, Faber I, Giroto Takazaki KA, Martins MP, de Lima FD, et al. Developmental and neurodegenerative damage in Friedreich's ataxia. *Eur J Neurol.* 2019;26(3):483-9.
13. Boll MC, Gasca-Saldaña D, Mayén-Lobo YG, Dávila-Ortiz de Montellano DJ, Monroy-Jaramillo N. Clinical and Molecular Features of First Mexican Friedreich's Ataxia Patients with Compound Heterozygous FXN Mutations. *Neurol India.* 2021;69(5):1363-7.
14. Cornejo-Olivas M, Inca-Martinez M, Castilhos RM, Furtado GV, Mattos EP, Bampi GB, et al. Genetic Analysis of Hereditary Ataxias in Peru Identifies SCA10 Families with Incomplete Penetrance. *Cerebellum.* 2020;19(2):208-15.
15. Peluzzo TM, Bonadia LC, Donatti A, Molck MC, Jardim LB, Marques W, et al. Frequency and Genetic Profile of Compound Heterozygous Friedreich's Ataxia Patients-the Brazilian Experience. *Cerebellum.* 2019;18(6):1143-6.
16. Fussiger H, Saraiva-Pereira ML, Leistner-Segal S, Jardim LB. Friedreich Ataxia: Diagnostic Yield and Minimal Frequency in South Brazil. *Cerebellum.* 2019;18(1):147-51.
17. Rezende TJR, Adanyeguh IM, Arrigoni F, Bender B, Cendes F, Corben LA, et al. Progressive Spinal Cord Degeneration in Friedreich's Ataxia: Results from ENIGMA-Ataxia. *Mov Disord.* 2023;38(1):45-56.
18. Harding IH, Chopra S, Arrigoni F, Boesch S, Brunetti A, Coccozza S, et al. Brain Structure and Degeneration Staging in Friedreich Ataxia: Magnetic Resonance Imaging Volumetrics from the ENIGMA-Ataxia Working Group. *Ann Neurol.* 2021;90(4):570-83.
19. Takazaki KAG, Rezende TJR, Martinez ARM, Gonzalez-Salazar C, Nucci A, Lopes-Cendes I, et al. Sudomotor dysfunction is frequent and correlates with disability in Friedreich ataxia. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2018;129(11):2290-5.
20. Takazaki KAG, Quinaglia T, Venancio TD, Martinez ARM, Shah RV, Neilan TG, et al. Pre-clinical left ventricular myocardial remodeling in patients with Friedreich's ataxia: A cardiac MRI study. *PloS One.* 2021;16(3):e0246633.
21. Silva CB da, Yasuda CL, D'Abreu A, Cendes F, Lopes-Cendes I, França MC. Neuroanatomical correlates of depression in Friedreich's ataxia: a voxel-based morphometry study. *Cerebellum.* 2013;12(3):429-36.
22. Vieira Karuta SC, Raskin S, de Carvalho Neto A, Gasparetto EL, Doring T, Teive HAG. Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics analysis in Friedreich's ataxia patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(5):504-8.
23. Rezende TJR, Martinez ARM, Faber I, Giroto K, Pedrosa JL, Barsottini OG, et al. Structural signature of classical versus late-onset friedreich's ataxia by Multimodality brain MRI. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(8):4157-68.
24. Rezende TJR, Silva CB, Yassuda CL, Campos BM, D'Abreu A, Cendes F, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study shows progressive pyramidal and callosal damage in Friedreich's ataxia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2016;31(1):70-8.

25. Zeigelboim BS, Teive HAG, Rosa MR da, Malisky JS, Fonseca VR, Marques JM, et al. The importance of central auditory evaluation in Friedreich's ataxia. *Arq Neuropsiquiatr.*2018;76(3):170-6.
26. Bonilha da Silva C, Bergo FPG, D'Abreu A, Cendes F, Lopes-Cendes I, França MC. Dentate nuclei T2 relaxometry is a reliable neuroimaging marker in Friedreich's ataxia. *Eur J Neurol.*2014;21(8):1131-6.
27. França MC, D'Abreu A, Yasuda CL, Bonadia LC, Santos da Silva M, Nucci A, et al. A combined voxel-based morphometry and 1H-MRS study in patients with Friedreich's ataxia. *J Neurol.*2009;256(7):1114-20.
28. Musegante AFA, Almeida PNS, Monteiro RTM, Barroso Jr U. Urinary Symptoms and Urodynamics Findings in Patients with Friedreich's Ataxia. *Int Braz J Urol.* 2013;39:867-74.
29. Albano LM, Zatz M, Kim CA, Bertola D, Sugayama SM, Marques-Dias MJ, et al. Friedreich's ataxia: clinical and molecular study of 25 Brazilian cases. *Rev Hosp Clin.* 2001;56(5):143-8.
30. Salomão RPA, Gama MTD, Rezende Filho FM, Maggi F, Pedroso JL, Barsottini OGP. Late-Onset Friedreich's Ataxia (LOFA) Mimicking Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2: What Is Similar and What Is Different?. *Cerebellum.*2017;16(2):599-601.
31. Rangel DM, Nóbrega PR, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB, Braga-Neto P. A case series of hereditary cerebellar ataxias in a highly consanguineous population from Northeast Brazil. *Parkinsonism Relat Disord.*2019;61:193-7.
32. Moro A, Martinez ARM, Karuta SCV, Munhoz RP, Moscovich M, Germiniani FMB, et al. «Pseudo-Dominant» Inheritance in Friedreich's Ataxia: Clinical and Genetic Study of a Brazilian Family. *Mov Disord Clin Pract.*2014;1(4):361-3.
33. Pérez Akly M, Alvarez F. Ataxia de Friedreich de inicio tardío: Descripción clínica en una familia argentina. *Med BAires.* 2013;457-60.
34. Cardozo-Hernández AL de C, Rezende TJR, França MC. Hereditary spastic paraplegia type 11 (SPG11) is associated with obesity and hypothalamic damage. *J Neurol Sci.*2020;416:116982.
35. Schwartz IV, Jardim LB, Puga AC, Coccozza S, Leistner S, Lima LC. Clinical and molecular studies in five Brazilian cases of Friedreich ataxia. *Arq Neuropsiquiatr.*1999;57(1):1-5.
36. Martinez ARM, Moro A, Abrahao A, Faber I, Borges CR, Rezende TJR, et al. Nonneurological Involvement in Late-Onset Friedreich Ataxia (LOFA): Exploring the Phenotypes. *Cerebellum.*2017;16(1):253-6.
37. Pedraza O, Amaya M. Ataxias heredodegenerativas. Tesis de Grado. Bogota: Universidad del Rosario; 2013. <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4606/PedrazaLinares-OlgaLucia-2013.pdf?sequence=1>
38. Cervantes Arriaga A, Rodríguez Violante M, Villar Velarde A, Vargas Cañas S. Cardiomiopatía hipertrófica en ataxia de Friedreich. Presentación de dos casos. *Gac Médica México.* 2009;145(4):343-6.
39. Abrahao A, Pedroso JL, de Carvalho Aguiar PM, Barsottini OGP. Gene Expression Profile in Peripheral Blood Cells of Friedreich Ataxia Patients. *Cerebellum Lond Engl.*2016;15(3):306-13.
40. Santos TA, Maistro CEB, Silva CB, Oliveira MS, França MC, Castellano G. MRI Texture Analysis Reveals Bulbar Abnormalities in Friedreich Ataxia. *AJNR Am J Neuroradiol.*2015;36(12):2214-8.
41. Rasmussen A, Gómez M, Alonso E, Bidichandani SI. Clinical heterogeneity of recessive ataxia in the Mexican population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2006;77(12):1370-2.
42. Gómez M, Clark RM, Nath SK, Bhatti S, Sharma R, Alonso E, et al. Genetic admixture of European FRDA genes is the cause of Friedreich ataxia in the Mexican population. *Genomics.*2004;84(5):779-84.
43. Cruz-Mariño T, González-Zaldivar Y, Laffita-Mesa JM, Almaguer-Mederos L, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Gotay D, et al. Uncommon features in Cuban families affected with Friedreich ataxia. *Neurosci Lett.*2010;472(2):85-9.
44. Chevis CF, da Silva CB, D'Abreu A, Lopes-Cendes I, Cendes F, Bergo FPG, et al. Spinal cord atrophy correlates with disability in Friedreich's ataxia. *Cerebellum Lond Engl.* 2013;12(1):43-7.
45. Galea CA, Huq A, Lockhart PJ, Tai G, Corben LA, Yiu EM, et al. Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome in friedreich ataxia. *Ann Neurol.*2016;79(3):485-95.
46. Monrós E, Moltó MD, Martínez F, Cañizares J, Blanca J, Vilchez JJ, et al. Phenotype correlation and intergenerational dynamics of the Friedreich ataxia GAA trinucleotide repeat. *Am J Hum Genet.*1997;61(1):101-10.
47. Epplen C, Epplen JT, Frank G, Mitterski B, Santos EJM, Schöls L. Differential stability of the (GAA) n tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. *Hum Genet.*1997;99(6):834-6.
48. Bürk K. Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum Ataxias.*2017;4(1):4.
49. Greene E, Mahishi L, Entezam A, Kumari D, Usdin K. Repeat-induced epigenetic changes in intron 1 of the frataxin gene and its consequences in Friedreich ataxia. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(10):3383-90.
50. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull.*2017;124(1):19-30.
51. Castro IH, Pignataro MF, Sewell KE, Espeche LD, Herrera MG, Noguera ME, et al. Frataxin Structure and Function. *Subcell Biochem.* 2019;93:393-438.

52. González-Cabo P, Palau F. Mitochondrial pathophysiology in Friedreich's ataxia. *J Neurochem.* 2013;126(s1):53-64.
53. Bolinches-Amorós A, Mollá B, Pla-Martín D, Palau F, González-Cabo P. Mitochondrial dysfunction induced by frataxin deficiency is associated with cellular senescence and abnormal calcium metabolism. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:124.
54. Maio N, Rouault TA. Outlining the Complex Pathway of Mammalian Fe-S Cluster Biogenesis. *Trends Biochem Sci.* 2020;45(5):411-26.
55. Cai K, Frederick RO, Tonelli M, Markley JL. Interactions of iron-bound frataxin with ISCU and ferredoxin on the cysteine desulfurase complex leading to Fe-S cluster assembly. *J Inorg Biochem.* 2018;183:107-16.
56. Haugen AC, Di Prospero NA, Parker JS, Fannin RD, Chou J, Meyer JN, et al. Altered Gene Expression and DNA Damage in Peripheral Blood Cells from Friedreich's Ataxia Patients: Cellular Model of Pathology. *PLoS Genet.* 2010;6(1):e1000812.
57. Clark E, Johnson J, Dong YN, Mercado-Ayon E, Warren N, Zhai M, et al. Role of frataxin protein deficiency and metabolic dysfunction in Friedreich ataxia, an autosomal recessive mitochondrial disease. *Neuronal Signal.* 2018;2(4):NS20180060.
58. Khan W, Corben LA, Bilal H, Vivash L, Delatycki MB, Egan GF, et al. Neuroinflammation in the Cerebellum and Brainstem in Friedreich Ataxia: An [18F]-FEMPA PET Study. *Mov Disord.* 2022;37(1):218-24.
59. Kemp KC, Cerminara N, Hares K, Redondo J, Cook AJ, Haynes HR, et al. Cytokine therapy-mediated neuroprotection in a Friedreich's ataxia mouse model. *Ann Neurol.* 2017;81(2):212-26.
60. Apolloni S, Milani M, D'Ambrosi N. Neuroinflammation in Friedreich's Ataxia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6297.
61. Koeppen AH, Mazurkiewicz JE. Friedreich Ataxia: Neuropathology Revised. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013;72(2):78-90.
62. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Gothe RM, Giunti P, et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2020 [citado 18 de enero de 2023];15(1). Disponible en: <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03268732>
63. Poole ML, Wee JS, Folker JE, Corben LA, Delatycki MB, Vogel AP. Nasality in Friedreich ataxia. *Clin Linguist Phon.* 2015;29(1):46-58.
64. Morral JA, Davis AN, Qian J, Gelman BB, Koeppen AH. Pathology and pathogenesis of sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. *Acta Neuropathol (Berl).* 2010;120(1):97-108.
65. Bidichandani SI, Delatycki MB. Friedreich Ataxia [Internet]. *GeneReviews® [Internet].* University of Washington, Seattle; 2017 [citado 31 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/>
66. Reetz K, Dogan I, Hohenfeld C, Didszun C, Giunti P, Mariotti C, et al. Nonataxia symptoms in Friedreich Ataxia: Report from the Registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). *Neurology.* 2018;91(10):e917-30.
67. Seyer LA, Galetta K, Wilson J, Sakai R, Perlman S, Mathews K, et al. Analysis of the visual system in Friedreich ataxia. *J Neurol.* 2013;260(9):2362-9.
68. Rojas P, de Hoz R, Cadena M, Salobar-García E, Fernández-Albarral JA, López-Cuenca I, et al. Neuro-Ophthalmological Findings in Friedreich's Ataxia. *J Pers Med.* 2021;11(8):708.
69. Spieker S, Schulz JB, Petersen D, Fetter M, Klockgether T, Dichgans J. Fixation instability and oculomotor abnormalities in Friedreich's ataxia. *J Neurol.* 1995;242(8):517-21.
70. Hocking DR, Fielding J, Corben LA, Cremer PD, Millist L, White OB, et al. Ocular motor fixation deficits in Friedreich ataxia. *Cerebellum Lond Engl.* 2010;9(3):411-8.
71. Fahey MC, Cremer PD, Aw ST, Millist L, Todd MJ, White OB, et al. Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. *Brain J Neurol.* 2008;131(Pt 4):1035-45.
72. Spoendlin H. Optic cochleovestibular degenerations in hereditary ataxias. II. Temporal bone pathology in two cases of Friedreich's ataxia with vestibulo-cochlear disorders. *Brain J Neurol.* 1974;97(1):41-8.
73. Paulus-Andres JA, Burnett MS. Three Adult-Onset Autosomal Recessive Ataxias: What Adult Neurologists Need to Know. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(3):256-62.
74. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, Perlman SL, Mathews KD, Wilmot GR, et al. Mortality in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci.* 2011;307(1-2):46-9.
75. Payne RM, Wagner GR. Cardiomyopathy in Friedreich Ataxia: Clinical Findings and Research. *J Child Neurol.* 2012;27(9):1179-86.
76. Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, Alkubeysi M, Raizada V. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World J Cardiol.* 2019;11(1):1-12.
77. Pousset F, Legrand L, Monin ML, Ewencyk C, Charles P, Komajda M, et al. A 22-Year Follow-up Study of Long-term Cardiac Outcome and Predictors of Survival in Friedreich Ataxia. *JAMA Neurol.* 2015;72(11):1334-41.
78. Kipps A, Alexander M, Colan SD, Gauvreau K, Smoot L, Crawford L, et al. The Longitudinal Course of Cardiomyopathy in Friedreich's Ataxia During Childhood. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(3):306-10.
79. Tamaroff J, DeDio A, Wade K, Wells M, Park C, Leavens K, et al. Friedreich's Ataxia related Diabetes: Epidemiology and management practices. *Diabetes Res Clin Pract [Internet].* 2022 [citado 31

- de enero de 2023];186. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(22\)00640-4/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(22)00640-4/fulltext)
80. Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich Ataxia. *J Neurochem.* 2013;126(s1):94-102.
 81. Rummey C, Farmer JM, Lynch DR. Predictors of loss of ambulation in Friedreich's ataxia. *EClinicalMedicine.*2020;18:100213.
 82. 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 1:103-17.
 83. Galimanis A, Glutz L, Burgunder JM, Spiegel R, Kaelin-Lang A. Very-late-onset Friedreich ataxia with disturbing head tremor and without spinal atrophy--a case report. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.*2008;23(7):1058-9.
 84. Coppola G, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Perretti A, Santoro L, et al. Why do some Friedreich's ataxia patients retain tendon reflexes? A clinical, neurophysiological and molecular study. *J Neurol.*1999;246(5):353-7.
 85. Verma R, Gupta M. Freidreich's ataxia with retained reflexes: a phenotype and genotype correlation. *BMJ Case Rep.*2012;2012:bcr2012007496.
 86. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:184.
 87. Richter A, Poirier J, Mercier J, Julien D, Morgan K, Roy M, et al. Friedreich ataxia in Acadian families from eastern Canada: clinical diversity with conserved haplotypes. *Am J Med Genet.*1996;64(4):594-601.
 88. Alix JJP, Alam T, Garrard K, Martindale J, Shanmugarajah P, Ganesh Rao D, et al. Variable sensory nerve conduction parameters in late onset Friedreich ataxia. *Muscle Nerve.* 2017;55(2):E7-8.
 89. Dogan I, Romanzetti S, Didszun C, Mirzazade S, Timmann D, Saft C, et al. Structural characteristics of the central nervous system in Friedreich ataxia: an in vivo spinal cord and brain MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2019;90(5):615-7.
 90. Monda E, Lioncino M, Rubino M, Passantino S, Verrillo F, Caiazza M, et al. Diagnosis and Management of Cardiovascular Involvement in Friedreich Ataxia. *Heart Fail Clin.*2022;18(1):31-7.
 91. Muthuswamy S, Agarwal S, Dalal A. Diagnosis and Genetic Counseling for Friedreich's Ataxia: A time for consideration of TP-PCR in an Indian Setup. *Hippokratia.* 2013;17(1):38-41.
 92. Barsottini OGP, Albuquerque MVC de, Braga-Neto P, Pedrosa JL. Adult onset sporadic ataxias: a diagnostic challenge. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(3):232-40.
 93. Friedreich's Ataxia Research Alliance - Clinical Care Guidelines [Internet]. [citado 31 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.curefa.org/clinical-care-guidelines>
 94. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIE Study). *Ann Neurol.* 2021;89(2):212-25.
 95. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIE Extension. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2023;38(2):313-20.
 96. Research C for DE and. FDA approves first treatment for Friedreich's ataxia. FDA [Internet]. 2023 [citado 23 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-friedreichs-ataxia>
 97. Zesiewicz TA, Hancock J, Ghanekar SD, Kuo SH, Dohse CA, Vega J. Emerging therapies in Friedreich's Ataxia. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(12):1215-28.
 98. Ocana-Santero G, Díaz-Nido J, Herranz-Martín S. Future Prospects of Gene Therapy for Friedreich's Ataxia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1815.
 99. Sivakumar A, Cherqui S. Advantages and Limitations of Gene Therapy and Gene Editing for Friedreich's Ataxia. *Front Genome Ed.* 2022;4:903139.
 100. Byard RW, Gilbert JD. Mechanisms of unexpected death and autopsy findings in Friedreich ataxia. *Med Sci Law.* 2017;57(4):192-6.

<p>Recibido: 01/02/2023 Aceptado: 27/03/2023</p>
--