



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 02 de Septiembre de 2019

VISTO:

I. TAGLE L.

El expediente N° 17-001035-001, sobre la aprobación Guía de Práctica Clínico –Molecular para Atención de Ataxias Hereditarias, conteniendo el Informe N° 167-2019-INCN-NG del Jefe del Servicio de Neurogenética, el Memorando N° 07-2019 COMITÉ EVALUACION GPC-INC del Presidente del comité de evaluación de GPC, el Memorando N° 038-2019-OGC/INCN de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, el Informe N° 195-2019-INCN-DEIDAEADT de la Directora Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, el Informe N° 089-2019-UO/OEPE/INCN de la Unidad de Organización de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, el Proveído N° 393-2019-OEPE/INCN de la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico y el Informe N° 278-2019-OAJ/INCN del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, y;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, señalan que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, por lo que la protección de la salud es de interés público, siendo responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA aprueba la Norma Técnica de Salud N° 117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", que en el numeral V.- Disposiciones Generales 5.1 define a las Guías de la Práctica Clínica como un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica;

Que, el numeral 6.7.2. de la Norma Técnica de Salud en referencia, dispone que: Los Establecimientos de Salud categoría II-1 al III-2 podrán elaborar las Guías de Práctica Clínica de acuerdo al perfil epidemiológico de su demanda, siempre y cuando no se cuente con las Guías de Práctica Clínica del nivel nacional o regional, siguiendo lo establecido en la presente NTS en lo que corresponda. Se aprueba con Resolución Directoral del Establecimiento de Salud;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", con la finalidad de contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Práctica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local; y con el objetivo de estandarizar la metodología para la generación de GPC en los establecimientos de salud públicos del Sector Salud a través



G. VARGAS



P. MAZZETTI S

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neurología
Diana Rivas Franchini
Jefe del Depto. de Neurología
C.A. P. 16548 - RNE 7656



de un marco y herramientas metodológicos necesarios, que permitan la elaboración de una GPC de calidad, basada en la mejor evidencia disponible;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA aprueba las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud" que permiten estandarizar los elementos conceptuales, estructurales y metodológicos más relevantes en el ciclo de producción normativa del Ministerio de Salud así como brindar a las Instancias reguladoras de Ministerio de Salud una herramienta que facilite el desarrollo de sus funciones normativas;

Que, el numeral 6.1.4. de las referidas normas, consideran documentos Técnicos aquellos que abordan aspectos como "Doctrinas", "Lineamiento de Políticas", "Sistemas de Gestión de la Calidad", "Planes" (de diversa naturaleza);

Que, por Resolución Directoral N° 151-2018-INCN-DG de fecha 18 de junio de 2018, se reforma el Equipo Evaluador de las Guías de Práctica Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;

Que, de los antecedentes se aprecia igualmente, que la Guía de Práctica Clínico –Molecular para Atención de Ataxias, tiene como objetivo normar la atención clínica y molecular de personas afectadas con ataxias hereditarias en el Perú, y; como finalidad contribuir a mejorar la calidad de prestaciones de salud en las ataxias hereditarias a través de una guía de práctica clínico-molecular, sustentada en evidencia científica actualizada, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los pacientes y familias, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;

Que, en ese contexto, mediante Memorando N° 07-2019 COMITÉ EVALUACION GPC-INCN del Presidente del Equipo Evaluador de las Guías de Práctica Clínica y el Informe N° 089-2019-UO-OEPE/INCN de la Unidad de Organización de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, quienes emiten su opinión técnica favorable para la aprobación de la Guía de Práctica Clínico –Molecular para Atención de Ataxias Hereditarias del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas; ratificado por la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, mediante Proveído N° 393-2019-OEPE/INCN;

Que, la Guía de Práctica Clínico –Molecular para Atención de Ataxias Hereditarias del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, cumple con observar la normatividad legal vigente, por lo que resulta pertinente proceder a su aprobación con la resolución correspondiente, para su desarrollo en el ámbito Institucional;

Que, estando a lo informado y con la opinión favorable del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica;

Con las visaciones de la Directora Adjunta, de la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, de la Directora Ejecutiva de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, de la Jefa del Departamento de Investigación, Docencia y Apoyo al Diagnóstico en Neuropatología, de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad y del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;

De conformidad con lo dispuesto por el Texto Único Ordenado de la Ley N° 27444 "Ley del Procedimiento Administrativo General", aprobado por el Decreto Supremo N° 004-2019-JUS, la Ley N° 26842, Ley General de Salud, la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA que aprobó la Norma Técnica de Salud N° 117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", la Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA que aprobó el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", la Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA aprueba las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud"



I. TAGLE L.



A. CARRASCO

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Asesoría Jurídica
Jefe del Departamento de Asesoría Jurídica
C.B. F. 1634-3 - RNE 7056



G. VARGAS



P. MAZZETTI S



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 02 de Septiembre de 2019

y el "Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas", aprobado por Resolución Ministerial Nº 787-2006/MINSA.

SE RESUELVE:

Artículo 1º.- APROBAR la Guía de Práctica Clínico -Molecular para Atención de Ataxias Hereditarias del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, que consta de un total de cuarenta y dos (42) folios, que forma parte integrante de la presente resolución.

Artículo 2º.- ENCARGAR al Departamento de Investigación, Docencia y Apoyo al Diagnóstico en Neuropatología del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas como responsable de la difusión, monitoreo, implementación, aplicación y supervisión de la presente Guía en el ámbito de su competencia.

Artículo 3º.- ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones la difusión y publicación de la presente Resolución Directoral, en el portal de la página web del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

Regístrese y Comuníquese,

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neuropatología
Diana Nivas Franchini
Jefe del Depto. de Neuropatología
C.A. F. 16348 - RNE: 7656



G. VARGAS

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Dirección General
Med. Cir. Pilar Elena Mazzetti Soler
Directora de Instituto Especializado (e)



PERÚ

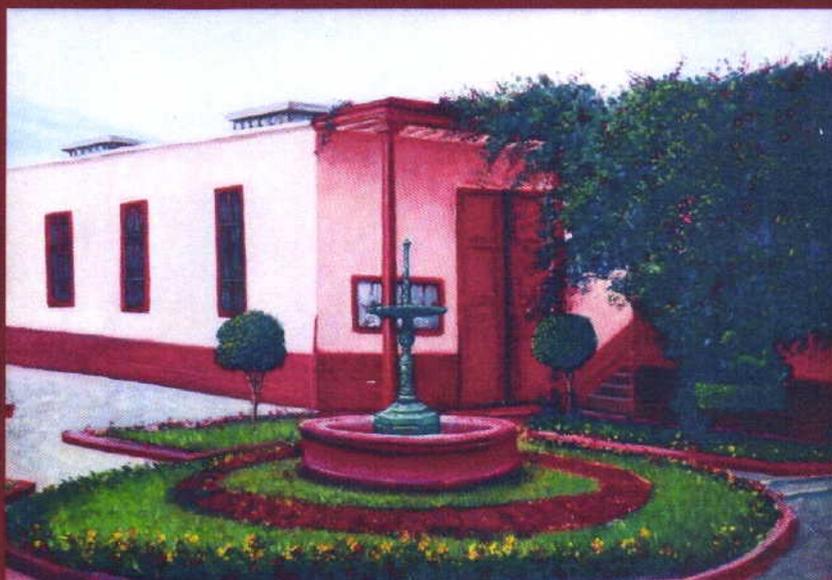
Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Ciencias Neurológicas

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN,
DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN
APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN,
DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN
APOYO AL DIAGNÓSTICO EN
NEUROPATOLOGÍA

SERVICIO DE NEUROGENÉTICA



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICO - MOLECULAR
PARA ATENCIÓN DE ATAXIAS HEREDITARIAS

2019



Jr. Ancash N° 1271
Barrios Altos, Lima 1 - Perú
Dirección General - Teléfono N° 328-1473
Central Telefónica N° 411-77000
www.incn.gob.pe





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento



"Año de la lucha contra la corrupción y la impunidad"

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN APOYO AL DIAGNÓSTICO EN NEUROPATOLOGÍA

SERVICIO DE NEUROGENÉTICA



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICO - MOLECULAR PARA ATENCIÓN DE ATAXIAS HEREDITARIAS



Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neuropatología

Orlando Rivas Franchini
Jefe del Dpto. de Neuropatología
M. P. 16544 - RNF





DIRECTORIO:

M.C. ESP. PILAR E. MAZZETTI SOLER
DIRECTORA GENERAL

M.C. ESP. ISABEL B. TAGLE LOSTAUNAU
DIRECTORA ADJUNTA

ING. HÉCTOR R. NÚÑEZ FLORES
DIRECTOR EJECUTIVO DE LA OFICINA EJECUTIVA DE ADMINISTRACIÓN

LIC. GLORIA A. VARGAS NÚÑEZ
DIRECTORA EJECUTIVA DE LA OFICINA EJECUTIVA DE PLANEAMIENTO ESTRATÉGICO

M.C. ESP. MYRIAM VELARDE INCHAÚSTEGUI
DIRECTORA EJECUTIVA DE LA DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

M.C. ESP. DIANA RIVAS FRANCHINI
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN APOYO AL DIAGNÓSTICO EN NEUROLOGÍA

M.C. ESP. MARIO R. CORNEJO OLIVAS
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROGENÉTICA



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



A. CARRASCO

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neurología

Diana Rivas Franchini
Jefa del Dpto. de Neurología
M. R. CORNEJO OLIVAS

Lima, PERÚ
2019





SERVICIO DE NEUROGENÉTICA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN
BÁSICA EN NEUROGENÉTICA (CIBN) DEL INCN

Med. Esp. PILAR ELENA MAZZETTI SOLER
Médica Neuróloga - Condición laboral: Nombrada

Mg. MARÍA VICTORIA MARCA YSABEL
Ingeniera Química - Condición laboral: CAS

Blgo. OLIMPIO ORTEGA DÁVILA
Biólogo Genetista - Condición laboral: Nombrado

Med. Esp. MARIO REYNALDO CORNEJO OLIVAS
Médico Neurólogo - Condición laboral: Nombrado

Blga. Gen. ANA KARINA MILLA NEYRA
Bióloga Genetista - Condición laboral: CAS

Med. Esp. MARYENELA ILLANES MANRIQUE
Médica Psiquiatra - Condición laboral: CAS

Med. Esp. ELISON HUGO SARAPURA CASTRO
Medico Neurólogo, Condición laboral: CAS

Srta. SANDRA VANESSA HURTADO ARANDA
Apoyo Administrativo, Condición laboral: Servicios Diversos



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S

GRUPO ELABORACIÓN DE LA GUÍA

<u>AUTOR</u>	<u>INSTITUCIÓN</u>	<u>DESCRIPCIÓN DE FUNCIÓN</u>
Elison Hugo Sarapura Castro (HSC) Neurólogo Neurogenetista	INCN	Concepción, elaboración de contenidos, revisión crítica, aprobación de versión final
Mario Reynaldo Cornejo Olivas (MCO) Neurólogo Neurogenetista	INCN	Concepción, elaboración de contenido, revisión crítica, aprobación de versión final.
Pilar Elena Mazzetti Soler (PMS) Neuróloga Neurogenetista	INCN	Revisión crítica, aprobación de versión final
Miguel Inca Martínez (MIM) Biólogo Genetista	INCN CLEVELAND CLINIC USA	Elaboración de contenidos.
Ana Karina Milla Neyra (KMN) Bióloga Genetista	INCN	Elaboración de contenidos.



Ministerio de Salud
Departamento de Ciencias Neurológicas
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
C.I. F. 16548 - RNE 785



A. CARRASCO



G. VARGAS



ÍNDICE

Contenido	Pág.
1. FINALIDAD.....	09
2. OBJETIVO.....	09
3. ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	09
4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ATAXIAS HEREDITARIAS.....	09
4.1 NOMBRE Y CODIGO.....	09
5. CONSIDERACIONES GENERALES.....	10
5.1. DEFINICIÓN.....	10
5.2. CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA.....	10
5.3. FISIOPATOLOGÍA.....	11
5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	12
5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	12
5.5.1. Medio Ambiente.....	12
5.5.2. Estilos de Vida.....	12
5.5.3. Factores Hereditarios.....	13
6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	13
6.1. CUADRO CLÍNICO.....	13
6.1.1. Signos y Síntomas.....	13
6.1.2. Interacción Cronológica.....	14
6.1.3. Gráficos, diagramas, fotografías.....	15
6.2. DIAGNÓSTICO.....	16
6.2.1. Criterios de diagnóstico.....	16
6.2.2. Diagnóstico diferencial.....	17
6.3. EXÁMENES AUXILIARES.....	17
6.3.1. Examen Clínico.....	17
6.3.2. De patología clínica.....	17
6.3.3. De imágenes.....	18
6.3.4. De exámenes especializados complementarios.....	18
6.3.5. De estudio genético.....	18
6.3.6. Consultas especializadas.....	18
6.4. MANEJO SEGÚN NIVELES DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.....	19
6.4.1. Medidas generales y preventivas.....	19
6.4.2. Terapéutica.....	20
6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento.....	22
6.4.4. Signos de alarma.....	22
6.4.5. Criterios de Alta.....	22
6.4.6. Pronóstico.....	22
6.5. COMPLICACIONES.....	22
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA.....	23
6.7. FLUXOGRAMA.....	24
6.7.1. Ataxia Nivel 1.....	24
6.7.2. Ataxia Nivel 2.....	25
6.7.3. Ataxia Nivel 3.....	26
7. ANEXOS.....	27
8. REFERENCIAS.....	41



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 Departamento de Neuropatología
 Jefe del Centro de Neurogenética
 Dr. N. F. Vargas - R.N.P. 7540



A. CARRASCO



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICO – MOLECULAR PARA ATENCIÓN DE ATAXIAS HEREDITARIAS

PRIMERA PARTE

SERVICIO DE NEUROGENÉTICA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN BÁSICA EN NEUROGENÉTICA (CIBN) DEL INCN

- Med. Esp. Pilar Elena Mazzetti Soler, médica neuróloga, nombrada
- Mg. María Victoria Marca Ysabel, ingeniera química, CAS
- Blgo. Olimpio Ortega Dávila, Biólogo genetista, nombrado
- Med. Esp. Mario Reynaldo Cornejo Olivas, médico neurólogo, nombrado
- Blga. Gen. Ana Karina Milla Neyra, Bióloga genetista, CAS
- Med. Esp. Maryenela Illanes Manrique, médica psiquiatra, CAS
- Med. Esp. Elison Hugo Sarapura Castro, médico neurólogo, CAS
- Srta. Sandra Vanessa Hurtado Aranda, apoyo administrativo, Servicios diversos

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

AUTOR	Institución	Descripción de función en la guía
Elison Hugo Sarapura Castro (HSC) Neurólogo-neurogenetista	INCN	concepción, elaboración de contenidos, revisión crítica, aprobación de versión final
Mario Reynaldo Cornejo Olivas (MCO) Neurólogo-neurogenetista	INCN	concepción, elaboración de contenidos, revisión crítica, aprobación de versión final
Pilar Elena Mazzetti Soler (PMS) Neuróloga-neurogenetista	INCN	Revisión crítica, aprobación de versión final
Miguel Inca Martínez (MIM) Biólogo genetista	INCN / Cleveland Clinic USA	Elaboración de contenidos
Ana Karina Milla Neyra (KMN) Bióloga genetista	INCN	Elaboración de contenidos



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S

Ministerio de Salud
Departamento de Neurogenética
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas



A. CARRASCO



G. VARGAS



**CONFLICTOS DE INTERÉS:**

El grupo elaborador de la guía declara ser investigadores o co-investigadores en proyectos relacionados a ataxias hereditarias ejecutados en Centro de Investigación Básica en Neurogenética. MCO es investigador principal del proyecto EUSAGE, sobre modificadores genéticos en SCA3/MJD y Enfermedad de Huntington.

GLOSARIO DE TÉRMINOS:

Ataxia: Signo que se expresa por una alteración de la marcha con aumento de la base de sustentación además de incoordinación en extremidades expresados como dismetría, discronometría, disidiadococinesia, disartria, entre otros.

Ataxias hereditarias: Grupo heterogéneo de enfermedades generalmente progresivas, que se caracterizan por una pérdida del control de los movimientos voluntarios y la discapacidad para coordinar la marcha y la postura, debido a compromiso del cerebelo y/o vías aferentes y eferentes.

Ataxia espinocerebelosa (SCA): Es un término que se refiere a un grupo de ataxias hereditarias autosómico dominantes que se caracterizan por cambios degenerativos en el cerebelo y; a veces, en la médula espinal.

Ataxia de Friedreich: Trastorno neurodegenerativo hereditario que se caracteriza clásicamente por una ataxia progresiva de la marcha, disartria, disfagia, disfunción oculomotora, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, signos de afectación del tracto piramidal, escoliosis, y en algunos casos, miocardiopatía, diabetes mellitus, pérdida visual y audición defectuosa.

Nistagmo: Se trata de movimientos conjugados y coordinados de los ojos, definidos por el sentido de la fase rápida y por la dirección (horizontal, vertical, rotatorio). La utilidad clínica del nistagmo es muy escasa si solamente aparece en la mirada extrema.

Signo de Romberg: Se explora al paciente con ambos pies juntos, se le pide que cierre los ojos, si hay afectación vestibular aparecerá caída hacia el lado afectado.

Canalopatía: Trastorno neurológico que afecta a la excitabilidad de la membrana muscular asociado a mutaciones en los canales de calcio, sodio o potasio y los receptores de acetilcolina.

Apraxia Oculomotora: Incapacidad de ejecutar el movimiento de los ojos, pese a la capacidad física y a la voluntad para hacerlo.

Oftalmoplejía internuclear: Alteración de la aducción del ojo ipsilateral a la lesión del fascículo medial y el nistagmo disociado de la abducción en el ojo contralateral. La limitación de la aducción es variable y puede ser bilateral cuando hay afeción bilateral del fascículo longitudinal medial.

Mioclonías: Las mioclonías son movimientos involuntarios, breves, bruscos y similares a sacudidas que provocan una contracción muscular brusca.

Heredograma: Un diagrama simplificado de la genealogía de una familia en la cual se muestra la relación existente entre los miembros de la familia.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI'S



G. VARGAS

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Servicio de Neurogenética
Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
A. CARRASCO



METODOLOGÍA

La guía de práctica clínico-molecular (GPC-M) de ataxias hereditarias, es una guía adaptada, basada en los siguientes documentos:

- Corben LA et al; Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. Orphanet J Rare Dis. 2014 Nov 30; 9:184.
- De Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, Giunti P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. Orphanet J Rare Dis. 2019 Feb 20;14(1):51.
- Ilg Wet al. Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders. Cerebellum. 2014 Apr;13(2):248-68.
- Schulz JB et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. Nat Rev Neurol. 2009 Apr;5(4):222-34.
- Gasser T et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. Eur J Neurol. 2010 Feb;17(2):179-88.
- Sequeiros J et al. European Molecular Quality Genetics Network. EMQN Best Practice Guidelines for molecular genetic testing of SCAs. Eur J Hum Genet. 2010 Nov;18(11):1173-6.

Asimismo, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, realizada durante el periodo noviembre 2016 y marzo 2019. Los términos de búsqueda empleados fueron *ataxia, hereditary ataxia, guidelines, spinocerebellar ataxia, genetics and ataxia*. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed de la biblioteca MEDLINE. Se revisaron artículos en inglés y español, con acceso libre o acceso a través de la biblioteca virtual de CONCYTEC. La mayoría de las recomendaciones mencionadas en esta guía son adaptadas de los documentos de referencia o bibliografía consultada. Las recomendaciones de novo, se especifican en la guía, y se sustentan en criterios de adaptación cultural, disponibilidad de recursos y servicios en el país, puntos de vista de población diana local y experiencia técnico-científica del grupo elaborador de la guía.

VIGENCIA:

De acuerdo con norma técnica institucional, esta guía tendrá una vigencia de 3 años. Se debe instalar un nuevo grupo evaluador de la guía para abril de 2022.

FINANCIAMIENTO: La elaboración de la GPC-M de ataxias hereditarias no cuenta con financiamiento específico alguno; sin embargo, fue realizada con apoyo parcial de INCN, que facilitó oficinas, apoyo informático y horas de investigación para algunos miembros del equipo elaborador.



A. CARRASCO

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neuropatología

Diana Rivas Franchi
Jefe del Dpto. de Neuropatología
C.N. 16519 - LIMA



G. VARGAS



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



SEGUNDA PARTE

1. FINALIDAD

Contribuir a mejorar la calidad de prestaciones de salud de las ataxias hereditarias a través de una guía de práctica clínico-molecular, sustentada en evidencia científica actualizada, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los pacientes y familias, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos.

2. OBJETIVO

Normar la atención clínica y molecular de personas afectadas con ataxias hereditarias en el Perú.

3. AMBITO DE APLICACIÓN

Esta guía de práctica clínica está dirigida a médicos especialistas en neurología, genética médica, medicina física y rehabilitación, médicos de familia, médicos generales entre otros profesionales de la salud vinculados a la atención de ataxias hereditarias. Las recomendaciones de esta guía podrán ser aplicadas por los órganos desconcentrados de servicios de salud, las direcciones y gerencias regionales de salud o las que hagan sus veces y por establecimientos de salud a su cargo, así como otros prestadores de servicios de salud públicos (EsSalud, sanidades de las Fuerzas Armadas y Policía Nacional del Perú, gobiernos regionales y locales) y privados, según corresponda.

4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ATAXIAS HEREDITARIAS

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

- Nombre : Ataxia hereditaria
- Epónimo : depende de la enfermedad específica (ej. Ataxia de de Friedreich, Enfermedad de Machado-Joseph, etc.)
- Sigla Internacional : ADCA, SCA, ARCA, EA.
- Sigla Español : Ninguna
- Código CIE-10 : G11.1 Ataxia cerebelar de inicio temprano, G11.2 Ataxia cerebelar de inicio tardío, G11.3 Ataxia cerebelar con defecto en la reparación del ADN, G11.8 Otras ataxias hereditarias, G11.9 Ataxia cerebelar, no especificada

- #OMIM : # 603516. SPINOCEREBELLAR ATAXIA 10; SCA10
183090. SPINOCEREBELLAR ATAXIA 2; SCA2
164500. SPINOCEREBELLAR ATAXIA 7; SCA7
109150. MACHADO-JOSEPH DISEASE; MJD
183086. SPINOCEREBELLAR ATAXIA 6; SCA6
164400. SPINOCEREBELLAR ATAXIA 1; SCA1
229300. FRIEDREICH ATAXIA 1; FRDA
208900. ATAXIA-TELANGIECTASIA; AT



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



G. VARGAS



A. CARRASCO

Vertical text on the left margin: Instituto de Ciencias Neurológicas, Departamento de Fisiopatología, Dirección de Asesoría Jurídica, Dirección de Atención de Neurología



5. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Las ataxias hereditarias son un grupo heterogéneo de enfermedades generalmente progresivas, que se caracterizan por una pérdida del control de los movimientos voluntarios y la discapacidad para coordinar la marcha y la postura, debido a compromiso del cerebelo y/o vías aferentes y eferentes.

Las ataxias hereditarias incluyen una amplia variedad de enfermedades neurodegenerativas, de causa genética, en las que el síntoma principal es la ataxia. En la mayoría de los casos, la enfermedad afecta a más de un miembro de la familia; sin embargo, a veces no hay historia familiar en absoluto.

El término ataxia involucra alteraciones de la bipedestación (separación de pies mayor de 12 centímetros), alteración de la marcha (incluye alteración en la marcha en línea recta, la cual puede ser el síntoma inicial), ataxia sensorial (signo de Romberg positivo, pseudoatetosis presente con los ojos cerrados), ataxia de tronco (oscilaciones del cuerpo), ataxia de extremidades (presencia de incoordinación, temblor, torpeza), dismetría, disidiadocinesia, temblor de intención, disartria, nistagmus, alteración en los movimientos sacádicos.

5.2. CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

Las ataxias hereditarias se clasifican de acuerdo con el patrón de herencia: autosómicas dominantes (como las ataxias espinocerebelosas, también denominadas como SCAs, por sus siglas en inglés *Spinocerebellar Ataxia*), autosómicas recesivas (como la Ataxia de Friedreich), en relación con una enfermedad mitocondrial y ligadas al cromosoma X. Existe un grupo de ataxias congénitas relacionadas a errores del metabolismo, que no serán discutidas en esta guía.

En el año 1982, Anita Harding clasificó a las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA) por sus siglas en inglés *autosomal dominant cerebellar ataxias*) en 3 grupos:

1. ADCA I en donde se encuentra el grupo de ataxias que se acompañan de manifestaciones extracerebelosas como oftalmoplejía, demencia, síntomas extrapiramidales, atrofia óptica y amiotrofia;
2. ADCA II con degeneración pigmentaria de retina;
3. ADCA III considerada un síndrome cerebeloso "puro".

Las ADCAs también, llamadas también SCAs, son un grupo heterogéneo de enfermedades que actualmente registran más de 40 tipos distintos, siendo enumeradas según el orden de su descubrimiento. La mayoría de personas afectadas con ADCAs suelen iniciar síntomas en la adultez temprana, sin embargo, existen formas juveniles-infantiles y también formas de presentación tardía.

Las ataxias autosómicas recesivas (ARCA, del inglés, "*autosomal recessive cerebellar ataxia*") se caracterizan por una edad de inicio precoz, generalmente antes de los 25 años. La ataxia de Friedreich es la más común de las ataxias hereditarias recesivas, una enfermedad generalmente de niños y adolescentes y tiene un pico de presentación en la pubertad.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Departamento de Ciencias Neurológicas
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
A. CARRASCO



En la siguiente tabla se muestra la clasificación de las ataxias hereditarias:

ATAXIAS AUTOSÓMICO DOMINANTES	
1	Ataxias espinocerebelosas (SCAs)
2	Ataxias episódicas (EAs)
ATAXIAS AUTOSÓMICO RECESIVAS	
1	Ataxia de Friedreich (AF)
2	Ataxia telangiectasia (AT)
3	Ataxia autosómico-recesiva con apraxia oculomotora tipo 1 (AOA1)
4	Ataxia autosómico-recesiva con apraxia oculomotora tipo 2 (AOA2)
5	Ataxias espinocerebelosas autosómico recesiva (SCARs)
6	Ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)
7	Ataxia por déficit de vitamina E (AVED)
8	Síndrome de Marinesco-Psogren (MSS)
9	Ataxia autosómico-recesiva debido a mutación en el gen POLG (MIRAS, SANDO)
10	Xantomatosis cerebrotendinosa (CTX)
11	Enfermedad de Refsum
12	Abetalipoproteinemia
13	Otras ataxias autosómico-recesivas
ATAXIAS LIGADAS AL CROMOSOMA X	
1	Síndrome de ataxia/temblor asociado al cromosoma X frágil (FXTAS)
2	Otras ataxias ligadas al cromosoma X
ATAXIAS POR MUTACIONES MITOCONDRIALES	

Tomado y adaptado de Thomas Klockgether 2011 y Thomas Bird 2016

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de las SCAs se deben a una expansión de repeticiones de un triplete CAG (citósina-adenina-guanina) en regiones codificantes o exones (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 y DRLPA) de determinados genes; que codifican una repetición anormal del aminoácido glutamina confiriéndole propiedades tóxicas a su respectiva proteína, por el cual también se les conoce como enfermedades de "poliglutamina". Asimismo, existen SCAs causadas por expansiones de repeticiones en regiones no codificantes o intrones (SCA8, 10, 12, 31 y 36). En el caso de la SCA10, la mutación es causada por la expansión anormal de un pentanucleótido ATTCT en el intrón 9 del gen *ATXN10*, generando un efecto tóxico por ganancia de función en el ARN. Asimismo, existen ataxias causadas por mutaciones puntuales, que incluyen la SCA 5, 11, 13, 14, 15, 18, 23, 27, 28 y 35.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Departamento de Ciencias Neurológicas
Jefe del Depto. de Neurológicas
C.A.F. 163548 - RNPS 1656



A. CARRASCO



En el grupo de las ataxias recesivas, la ataxia de Friedreich es causada, en aproximadamente 98% de los casos, por un microsatélite GAA (guanina-adenina-adenina) anormalmente expandido en el primer intrón del gen *FXN* en el cromosoma 9q12. Este triplete repetido causa una disregulación en la transcripción de *FXN*, generando un silenciamiento del gen que previene cualquier efecto tóxico mediado por ARN. En consecuencia, se inhibe la producción de proteína frataxina, bloqueando el transporte normal del hierro de la mitocondria al citosol, y produciéndose acumulación de hierro a nivel mitocondrial lo que genera una cadena de cascadas que lleva a un estrés oxidativo y muerte celular.

Otras vías moleculares implicadas en la fisiopatología de las ataxias hereditarias descritas incluyen: defectos en la reparación de ADN (AT), autofagia (SCAs), canalopatías de calcio y potasio (EAs y SCAs), defectos mitocondriales (AF, SCAs y ataxias mitocondriales); que llevan a una deficiencia en la transmisión sináptica y luego degeneración espinocerebelar progresiva por último a un daño de las células de Purkinje y/o en otras regiones.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las ataxias hereditarias son enfermedades con una epidemiología variable. Las SCAs están dentro del grupo de enfermedades raras o llamadas huérfanas por su prevalencia entre 1-5 por 100 000 habitantes. A nivel mundial la más frecuente es la MJD/SCA3 o también llamada Enfermedad de Machado Joseph, seguida por la SCA1, 2, 6, 7. Existen diferencias geográficas, debido al efecto fundador de esta enfermedad en diferentes regiones del mundo. Así por ejemplo en Cuba y en México la más frecuente es la SCA2, y en Brasil la más frecuente es la SCA3. En el Perú, de acuerdo con el registro de ataxias del CIBN-INCN al 2015, la frecuencia relativa de las ataxias es SCA 10 (31%), SCA2 (8.3%), SCA SC3/MJD (1.7%), SCA7 (1.7%) y SCA6 (1.7%).



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S

La prevalencia de las ataxias recesivas es 3 por 100 000 habitantes, siendo la Ataxia de Friedreich, Ataxia telangiectasia y las ataxias con apraxia oculomotora, las más frecuentes a nivel mundial. En el Perú, de acuerdo con el registro de ataxias del CIBN al 2015, la frecuencia relativa de la ataxia de Friedreich es 11.7%, del total de ataxias hereditarias con diagnóstico genético.



G. VARGAS

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

La exposición a drogas y contaminantes ambientales podrían agravar la ataxia, por ejemplo el alcohol, fármacos (fenitoína, litio, amiodarona, quimioterapia) y metales pesados (mercurio, talio, plomo).

5.5.2. Estilos de Vida

Los antioxidantes podrían tener un papel importante ya que el estrés oxidativo y la formación de radicales libres podrían dañar las neuronas y glías del cerebelo. Una dieta saludable es importante, evitando el déficit de vitaminas que ayudan a la función del cerebelo como el ácido fólico, la vitamina B12, B1 y la vitamina E, lo cual podría agravar el cuadro de ataxia. Además, tener en cuenta otras comorbilidades como la alteración de la función tiroidea que puede agravar muchas funciones del sistema nervioso central, entre estas la función cerebelosa.



Ministerio de Salud
Departamento de Ciencias Neurológicas
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
Calle Nicolás de Piérola 1550 - Lima 181
Teléfono: 476 1700 - 476 1706



A. CARRASCO



5.5.3. Factores hereditarios

Las SCAs tienen un patrón de herencia de tipo autosómico dominante. La descendencia de un individuo con el alelo mutante tiene 50% de probabilidad de heredar el alelo mutante. La penetrancia de las SCAs es de alrededor del 70%, es decir solamente 70 de cada 100 portadores de la mutación expresarán el fenotipo de ataxia. Las SCAs presentan anticipación génica, lo que significa que hay mayor severidad de la enfermedad o inicio más temprano de la enfermedad en sucesivas generaciones. Este fenómeno se explica por la inestabilidad del microsatélite que contienen las secuencias repetidas.

Así también tenemos que las ARCA's tienen un patrón autosómico recesivo, donde el individuo afectado tiene dos copias afectadas (unas de cada progenitor), por lo que los padres son portadores y generalmente asintomáticos. La probabilidad de heredar las dos copias afectadas de un gen es del 25%.

Las ataxias esporádicas ocurren en casos de neomutaciones, premutaciones en los progenitores, falsa paternidad, padres no biológicos, baja penetrancia, fallecimiento de familiares presintomáticos.

6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y síntomas

Dependiendo de la causa existe una variabilidad de síntomas y signos que nos orientan a pensar en una ataxia hereditaria:

- Ataxia: signo principal en estos trastornos que se expresa por una alteración de la marcha con aumento de la base de sustentación seguido de ataxia de extremidades con disimetría, discronometría, disidiadocinesia, disartria, entre otros.
- Otros síntomas neurológicos: Como son polineuropatía, piramidalismo, trastornos del movimiento, alteración de movimientos oculares, compromiso visual, epilepsia, demencia, retardo mental, entre otros.
- Otros compromisos: retinopatías, sordera, cardiopatía, escoliosis, pie cavo, síntomas G. VARGAS psiquiátricos, lipomas, xantomas, telangiectasias, ictiosis, etc.

En términos generales es importante recordar que el cuadro clínico de las ataxias hereditarias es muy pleomórfico con signos y síntomas cerebelosos y extracerebelosos, que generan fenotipos complejos; generalmente indistinguibles entre ellas, por lo que el diagnóstico genético termina siendo determinante en la identificación de cada una de ellas. Sin embargo, existen algunos signos clínicos orientadores, que nos pueden hacer sospechar en algún tipo específico de ataxia hereditaria que se resumen en la siguiente tabla:

Signos/síntomas orientadores	Etiología probable
Papiledema	Tumores de fosa posterior
Pérdida visual, atrofia óptica, retinopatía	AF, AVED, Enfermedades mitocondriales, SCA 7, EM
Oftalmoplejía internuclear	EM, SCA1, SCA2, SCA7, SCA3
Parálisis de la mirada, sacadas lentas	SCA2, SCA7, SCA3



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Fisiopatología y Genética
Jefe del Laboratorio de Neuropatología
C.A. F. 16544 - RNE 7-356



A. GARRASCO



Apraxia oculomotora	AT, AOA 1 y 2, Enfermedad de Whipple, AT
Nistagmus hacia abajo "Down beat"	SCA6, ataxia episódica tipo 2 Secundarias (malformación de Arnold Chiari, toxicidad por litio)
Ptosis y oftalmoplejía	Enfermedad mitocondrial Secundarias (enfermedad cerebrovascular, esclerosis múltiple)
Atrofia lengua, fasciculaciones faciales, tos "dificultosa"	SCA3, SCA1, SCA2
Espasticidad y signos de 1° motoneurona	SCA 1, SCA 7, SCA3/MJD, otras SCA, Ataxia de Friedreich (AF). Secundarias (lesiones en tronco, EM, ECV)
Bradicinesia, rigidez	SCA3/MJD, SCA2, MSA-C, Enfermedad de Wilson, Enfermedad de Fahr
Corea o atetosis/distonia	AT, SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA17, DRPLA, Enfermedad de Niemann - Pick
Tremor	Síndrome ataxia tremor asociado a X frágil, SCA12
Falla autonómica	Atrofia de sistemas múltiples o MSA
Hipoestesia profunda (propioceptiva)	AF Secundarias (neuropatías sensoriales, deficiencia de vitamina B12)
Epilepsia	SCA10, SCA7, DRPLA (inicio temprano), Deficiencia de CoQ10
Deterioro cognitivo	DRPLA, SCA (etapas tardías), ECI Secundarias (alcohol, HIV)
Mioclónías	Enfermedades mitocondriales, DRLA, Sialidosis, Enfermedad de Unverricht - Lundborg, SCA 16
Mielopatía	Enfermedad de Alexander, ARSACS, FA de inicio adulto, SCA3
Xantomias	Xantomatosis cerebrotendinosa
Disfonía, mioclonía palatina, calcificación dentaria	SCA20
Origen latino-americano (ancestría amerindia)	SCA10



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



G. VARGAS



6.1.2. Interacción cronológica

- La mayoría de las ataxias dominantes, son de presentación tardía en la adultez; sin embargo, existen formas infanto-juveniles y formas de presentación muy tardía. La ataxia SCA6, debe sospecharse en casos de ataxia de inicio después de los 50 años.
- Por el contrario, las ataxias recesivas, clásicamente han sido descritas en personas jóvenes menores de 25 años; sin embargo, publicaciones recientes demuestran nuevas variantes patogénicas y probablemente patogénicas en genes poco conocidos en población adulta, es frecuentemente semejante a las formas dominantes. La Ataxia de Friedreich, la ataxia recesiva más estudiada a nivel mundial, se caracteriza generalmente por síntomas de ataxia lentamente progresiva en pacientes menores de 25 años, disartria y arreflexia en miembros inferiores, Babinski bilateral, pérdida de la sensibilidad vibratoria y de posición, cardiomiopatía, y anomalías esqueléticas (escoliosis y pie cavo). Sin embargo, existe formas de inicio en los adultos y con conservación de reflejos, por lo que debe sospecharse incluso en casos de ataxia esporádica de inicio en la adultez.

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neurogenética
Jefe de División de Neurogenética
C.A. ... - RNE 7656

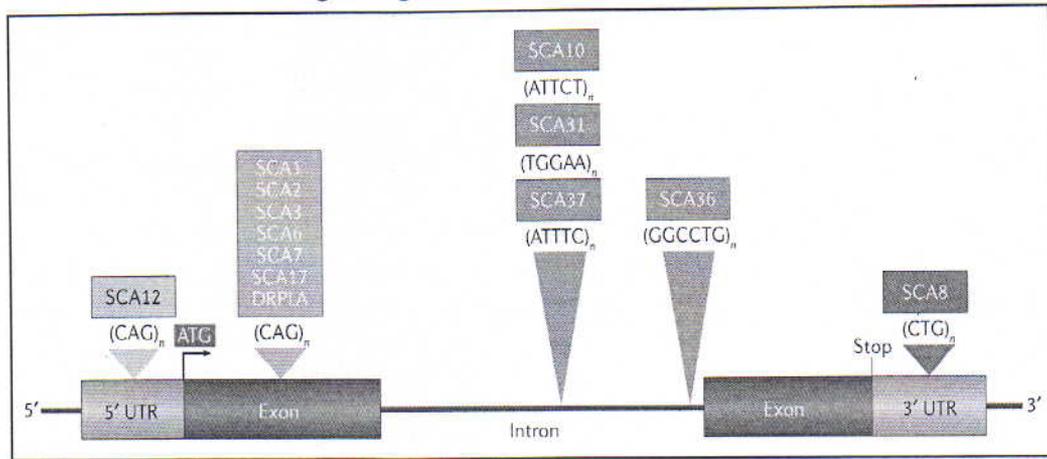


A. CARRASCO



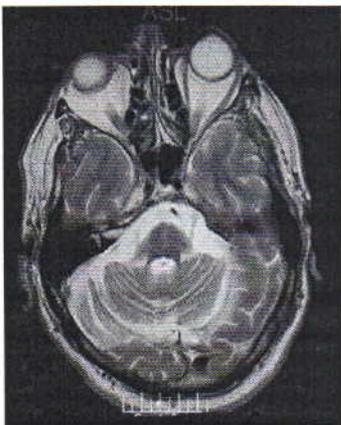
6.1.3. Gráficos, diagramas, fotografías:

Diagrama genético de ataxias hereditarias

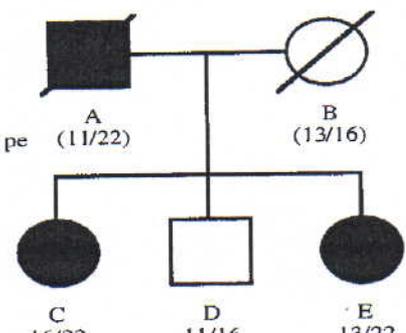


Arquitectura genética de las Principales ataxias hereditarias dominantes. UTR. Región no traducible. SCA: ataxia espinocerebelosa.

Signos orientadores en imágenes:



Hallazgos típicos en RMN Encéfalo en Atrofia multisistémica



Ataxia pura y de inicio tardío
Ataxia SCA6

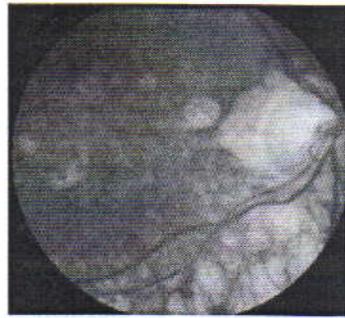
Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias N-1
Departamento de Neuropatología
Vivas-Franco
C.A.



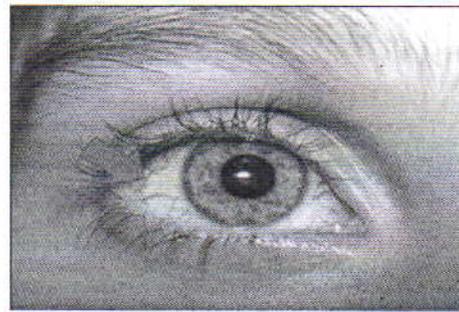
A. CARRASCO



G. VARGAS



Retinopatía pigmentaria Ataxia SCA7



Telangiectasias oculares Ataxia-telangiectasia



Crisis epilépticas Ataxia SCA10



Movimientos sacádicos lentos Ataxia SCA2



Alteraciones musculoesqueléticas Ataxia de Friedreich



Ojos saltones "bulging eyes" Ataxia MJD/SCA3



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



G. VARGAS

Signos clínicos / antecedentes demográficos relevantes en ataxias hereditarias.

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

Criterios Clínicos:

El diagnóstico de la ataxia hereditaria requiere la toma de una historia clínica detallada del paciente, así como una historia familiar ordenada y prolija a través de la elaboración de un heredograma. Posteriormente se debe hacer un examen clínico neurológico que nos permita tener un fenotipo orientador de algún tipo de ataxia hereditaria, mediante la evaluación de los síntomas descritos anteriormente. Además, la exclusión de causas adquiridas de ataxia (estructurales, infecciosas, inflamatorias, tóxicas, etc.). Debemos tener en cuenta que la historia familiar negativa no descarta una forma genética de ataxia y que la posibilidad de una ataxia adquirida debe ser considerada en cada caso pues puede haber un tratamiento disponible.

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neuropatología
Nivel Franchini
Calle 1073 - Rm. 7654



A. CARRASCO



**Criterio Molecular:**

El diagnóstico definitivo de la ataxia hereditaria es la identificación de la mutación genética causal para cada tipo de ataxia.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las ataxias hereditarias incluye causas adquiridas y no genéticas de ataxia como la degeneración cerebelar alcohólica, deficiencia de vitaminas, enfermedad cerebrovascular, traumáticas, enfermedades desmielinizantes, ataxias relacionadas a causas tóxicas, degeneración cerebelar paraneoplásica, autoinmunes, atrofia multisistémica-tipo cerebelar, ataxia cerebelar idiopática de inicio tardío, ataxia debido a causas infecciosas, ataxias por priones y ataxias esporádicas inusuales.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES**6.3.1. Examen Clínico**

- Historia clínica y examen físico: Detallando de forma minuciosa la forma de inicio (aguda, subaguda y crónica), la progresión (lentamente o rápidamente progresiva), edad de inicio (inicio temprano o tardío), historia familiar (elaboración de un heredograma) de la enfermedad y otras condiciones generales (pérdida de peso, ingesta de fármacos, hipotensión ortostática, etc.)
- Examen neurológico: Una evaluación clínica detallada con la finalidad de encontrar signos de compromiso cerebeloso y otros hallazgos característicos de un determinado tipo de ataxia hereditaria.
- Evaluación completa usando escalas para ataxia como el SARA (www.neurology.org, 2006) y NESSCA (www.eaneurology.org, 2008) para determinar la severidad clínica.
- Evaluación cognitiva, se puede usar la prueba MoCA (www.mocatest.org)

6.3.2. De patología clínica

- Hemograma completo
- Bioquímica básica: glucosa, urea, creatinina, pruebas hepáticas.
- Dosaje de vitaminas B1, B6, B9, B12, vitamina E (según sospecha clínica)
- Pruebas tiroideas.
- HIV
- RPR o VDRL
- Anticuerpos paraneoplásicos (anti Hu, anti Yo, etc)
- Pruebas inmunológicas, como anticuerpos antitiroideos y antigliadina (de acuerdo al caso)
- Lactato, en caso se sospeche causas mitocondriales
- CPK total para descartar miopatías asociadas (de acuerdo al caso)
- Ceruloplasmina y cobre en orina de 24 horas, descartar enfermedad de Wilson (de acuerdo al caso)
- Albumina, colesterol y alfafetoproteína; para el estudio de las ataxias con apraxia oculomotora (de acuerdo al caso).
- Estudio de LCR, citoquímico y otros (de acuerdo al caso)
- Otros según el cuadro clínico encontrado.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neuropatología
Nivel Franchini
de Neurología



A. CARRASCO



6.3.3. De Imágenes

- La resonancia magnética nuclear cerebral y medular, permiten apreciar la atrofia a nivel del cerebelo y medula espinal. Existen ataxias que no se asocian con atrofia cerebelosa. Además, descartar causas estructurales Hay que descartar otros hallazgos específicos de las diversas causas de ataxia (ej. hallazgos compatibles con leucodistrofias, hiperseñal en los pedúnculos cerebelosos medios en FXTAS, signo de la cruz en la AMS, etc).
- La tomografía cerebral puede ser útil para descarte de algunas causas secundarias, especialmente vasculares o tumorales, sin embargo, tiene limitaciones para visualización dina de estructuras de fosa posterior que incluye al cerebelo y sus vías.
- Tomografía toraco-abomino-pélvica con contraste, si en el diagnóstico diferencial se sospecha ataxia de origen paraneoplásico.

6.3.4. De Exámenes especializados complementarios

- Electromiografía: Que evalúa la presencia de polineuropatía motora y/o sensitiva asociada a la ataxia hereditaria.
- Electroencefalografía: Que evalúa la presencia de descargas epileptiformes o patrones característicos de alguna enfermedad, asociadas a la ataxia hereditaria.
- Otros (potenciales evocados visuales, auditivos, somato sensoriales) según el caso.

6.3.5. De estudio genético

El análisis molecular para ataxias hereditarias permite el diagnóstico definitivo de la ataxia hereditaria. Evalúa el número de repeticiones en microsátelites o se identifica la mutación puntual que ocasiona la enfermedad, según sea el caso.

- En el Perú, el laboratorio de biología molecular del Servicio de Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, es el único centro del sistema público de salud que cuenta con técnicas de genotipificación de apoyo al diagnóstico clínico de las ataxias espinocerebelosas tipo 1, 2, 3, 6. Y desde 2019 se cuenta con diagnósticos moleculares disponibles para ataxia SCA10, SCA12, SCA17, DRPLA y Ataxia de Friedreich. Para mayor información comunicarse al teléfono directo +51-1-4117779 o al correo de: informes@incngen.org.pe.
- Para aquellos casos de ataxias hereditarias no listadas previamente, el CIBN cuenta con el servicio de extracción de ADN y la posibilidad de gestionar el diagnóstico molecular de otras ataxias genéticas en laboratorios acreditados fuera del país.

6.3.6. Consultas especializadas

- Consulta especializada en Neurología, de acuerdo con lo establecido para cada nivel de atención.
- Consulta especializada de Neurogenética, de 60 minutos de duración para la primera consulta empleando formatos estandarizados y 30 minutos de duración para las consultas de seguimiento.
- Consulta especializada en psiquiatría. Consulta prolongada de 60 minutos de duración para la primera consulta y de 30 minutos para las consultas de seguimiento.



Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neuropatología



A. CARRASCO



- Todos los pacientes con ataxia hereditaria deberán tener al menos una consulta con esta especialidad.
- Evaluación Neurooftalmológica: En todos los casos de sospecha de ataxia hereditaria por la elevada frecuencia de alteraciones oculares en las ataxias hereditarias.
- Evaluación neuropsicológica: se recomienda que los pacientes con ataxia hereditaria completen al menos una consulta con esta especialidad.
- Evaluación cardiovascular: En particular si hay sospecha de ataxia de Friedreich o de enfermedades mitocondriales, para descarte de miocardiopatías y arritmias cardíacas.
- Evaluación en Medicina Física y Rehabilitación. Todos los pacientes con ataxia hereditaria deben ser incorporados a un programa de rehabilitación física regular y supervisada
- Consulta de asesoramiento genético, de 60 minutos de duración, disponible como consulta especializada en el Servicio de Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.



6.4. MANEJO SEGÚN NIVELES DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Manejo ambulatorio:

- Prácticamente todos los casos de pacientes con ataxia hereditaria pueden controlarse de manera ambulatoria. El paciente deberá ser controlado ambulatoriamente a intervalos no mayores a tres meses. La evolución y control de los síntomas de la enfermedad se realizan a través de: Consultas de seguimiento regular empleando formato de consulta semiestructurada (anexo 1), y aplicación de escalas de valoración clínica como la escala SARA o NESSCA. Este manejo será realizado preferentemente en III nivel de atención.

Manejo en hospitalización:

- Se hospitalizarán sólo aquellos casos en los cuales se requiera una evaluación clínica por un periodo prolongado, realizar exámenes auxiliares o que presenten algún problema médico adicional a la enfermedad en mención. Este manejo será realizado preferentemente en III nivel de atención.

Manejo en unidades críticas:

- Cuando se presenta una situación grave que amerita el internamiento en una unidad de cuidados intensivos (por ejemplo, un estado epiléptico) o cuando se presenta una complicación o interconurrencia médica, distinta a la enfermedad de fondo que requiera ventilación asistida, monitorización cardíaca, evaluación del estado de conciencia, etc. Este manejo será realizado en centros de II y III nivel de atención que cuenten con servicio de Unidad de Cuidados Intensivos.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



G. VARGAS

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neuropatología
Jefe del Fondo de Neuropatología
C.A. 1982-2017



A. GARRASCO





Medidas generales de soporte

- Dieta blanda y fraccionada.
- Uso de aditamentos para el desplazamiento, como bastones, andadores y sillas de ruedas, dependiendo de severidad de la inestabilidad para la marcha. Manejo de II y III nivel de atención.
- Medidas de protección para el paciente en el domicilio: camas con baranda, sillas con respaldar para ducha, barandas de soporte en escaleras. Manejo en todos los niveles de atención.
 - o Terapia física y de rehabilitación para marcha y estabilidad postural.
 - o Consejería y apoyo psicológico en todos los estadios de la enfermedad tanto a la persona afectada como a sus familiares.
 - o Asesoramiento genético individual y familiar, así como asesoramiento para planificación familiar (manejo del III nivel de atención en centros que cuenten con especialistas entrenados en asesoramiento genético).

6.4.2. Terapéutica

No existe un tratamiento efectivo para las ataxias hereditarias, el manejo es sólo sintomático y de soporte. Las ataxias hereditarias que podrían considerarse tratables, por su etiología metabólica, son algunas de las ataxias autosómico-recesivas como la ataxia con deficiencia de vitamina E, abetalipoproteinemia, xantomatosis cerebro tendinosa y otras. Las SCAs y la AF tienen una respuesta variable al tratamiento de la ataxia y otros síntomas.

Ataxia

- Las aminopiridinas y la acetazolamida han demostrado eficacia en el tratamiento de EA2 y el nistagmo vertical hacia abajo.
- En el caso de la AF, se han usado varios medicamentos sintomáticos en varios estudios. Así la idebenona, ha demostrado disminuir la hipertrofia ventricular izquierda, sin embargo, no hay hallazgos significativos en la mejoría de la ataxia. Otros fármacos empleados son la coenzima Q10+vitamina E, EPIA0001 (α -tocoferil-quinona), L-carnitina, deferiprone, eritropoyetina, ha demostrado efectividad moderada.
- En las SCAs se ha descrito riluzole, vareniciclina, amantadina, sale de zinc, carbonato de litio, ácido valproico, entre otros, en algunas familias con SCAs con resultados variables.

Desórdenes del movimiento

- Algunos pacientes con SCA 3 pueden presentar un parkinsonismo sensible a la levodopa. También se puede usar los anticolinérgicos, benzodiazepinas, baclofeno, carbamazepina. Además, el uso de toxina botulínica en distonías focales y segmentarias es una opción.
- En las ARCA también se pueden disminuir algunos trastornos del movimiento con el tratamiento, así con suplementos de vitamina E en la ataxia con deficiencia de vitamina E, podría haber una reducción de la distonía.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



G. VARGAS



A. CARRASCO





6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

- El uso de drogas antiepilépticas usadas en tratamiento sintomático, requieren vigilancia de efectos cardiovasculares, hepáticos y hematológicos asociados a estos fármacos.
- Los medicamentos recomendados para espasticidad, dolor y calambres y los antidepressivos pueden asociar efectos secundarios como dolor de cabeza, mareo, insomnio, estreñimiento.

6.4.4. Signos de alarma

- La evolución de la ataxia puede incrementar el riesgo de tropiezos y caídas. Se debe valorar con regularidad la capacidad ambulatoria de la persona con ataxia, recomendando oportunamente el uso de elementos de asistencia para deambulación incluyendo bastón, andador y silla de ruedas.
- Los atoros a sólidos o líquidos, síntomas asociadas a la pérdida de coordinación cerebelosa y de vías relacionadas, pueden limitar la ingesta calórica e incrementar el riesgo de infecciones respiratorias por aspiración. Se debe valorar oportunamente, con enfoque multidisciplinario, estrategias como cambio de consistencia de los alimentos ingeridos, distribución de tomas en el día, uso de sonda nasogástrica o colocación de tubo de gastrostomía.
- En caso de distrés respiratorio colocar por cánula nasal oxígeno a 3 – 4 litros/ minuto; en hipotensión arterial administrar suero hipertónico por vía parenteral. En hipertermia administrar medios físicos si está o excede a 38.3 °C y antipirético parenteral si la temperatura es mayor.
- Retención urinaria, en cuyo caso se colocará la sonda respectiva.

6.4.5. Criterios de Alta

- El paciente hospitalizado será dado de alta cuando se haya terminado la evaluación clínica que motivo su internamiento.

6.4.6. Pronóstico

- Las ataxias hereditarias son trastornos neurodegenerativos progresivos, que hasta el momento no tiene tratamiento curativo específico. La expectativa de vida es variable y va a depender según el tipo ataxia o enfermedad sistémica asociada.

6.5. COMPLICACIONES

- Cardiovasculares: miocardiopatías, arritmia cardíaca.
- Afectación progresiva de capacidad ambulatoria: tropiezos y caídas.
- Neuropatía periférica.
- Defectos visuales: defectos de agudeza visual, defectos de enfoque, visión doble, oscilaciones.
- Dificultad progresiva para articular palabras y para la deglución: disartria, atoros.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neurología
División de Neurología
Jefe del Depto. de Neurología
P. M. F. 16524 - R.N.E. 70356



A. CARRASCO



6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

NIVEL I:

Establecimiento de salud que cuenta con la atención de un médico general y no tiene apoyo de varios exámenes auxiliares de laboratorio e imágenes para el diagnóstico. Este puede realizar la sospecha clínica inicial y referir el caso a un centro que cuente con un médico especialista en Neurología.

NIVEL II:

Establecimiento de salud donde ya se puede contar con un médico especialista en Neurología. Este puede realizar el diagnóstico clínico inicial y el descarte de algunas causas adquiridas a través de exámenes auxiliares de laboratorio e imágenes para el diagnóstico. También medidas generales de soporte como terapia física y de rehabilitación para marcha y estabilidad postural. De confirmarse sospecha de ataxia hereditaria, referir el caso a un centro que cuente con neurólogos especialistas en ataxias y con acceso a diagnóstico genético.

NIVEL III:

Los pacientes deben ser evaluados clínicamente, se les debe realizar estudios de imágenes y de laboratorio para el diagnóstico diferencial y sobre todo la realización del estudio genético. Asimismo, el manejo especializado debe realizarse en este nivel, y una vez definido el diagnóstico, y luego de asesoramiento genético respectivo; contrareferir para seguimiento ambulatorio en nivel de menor complejidad según cada caso.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



A. CARRASCO

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neuropatología
Dra. Diana Rivas Fraichini
C.A. 15222 - R.N.E. 7557



PERÚ

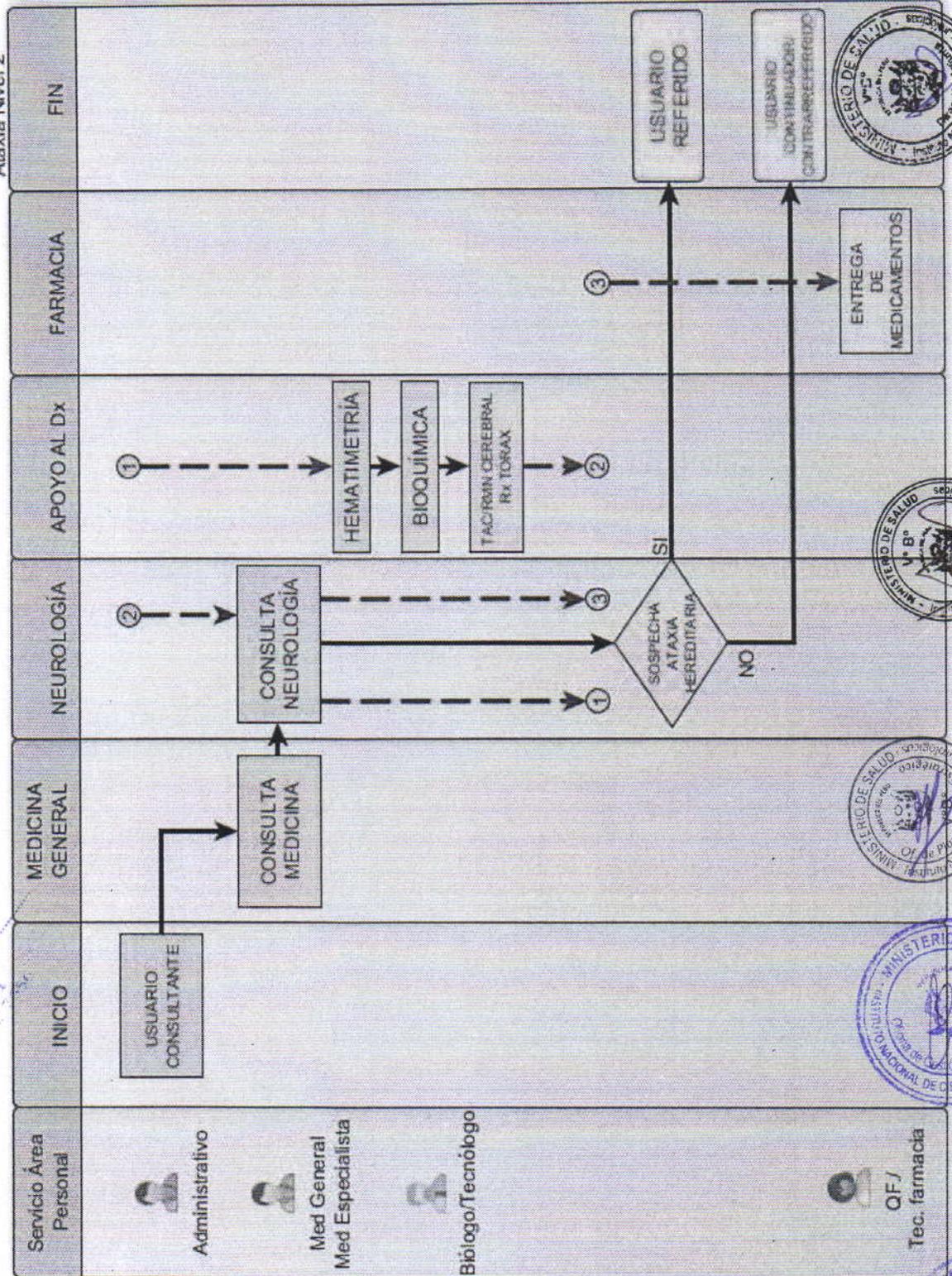
Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento



6.7.2. ATAXIA NIVEL 2



Ministerio de Salud
 Departamento de Ciencias Neurológicas
 Jefe del Departamento de Neurogenética
 Dr. Juan Carlos Vargas



A. CARRASCO

I. TAGLIERI

P. MAZZETTI S

G. VARGAS



PERÚ

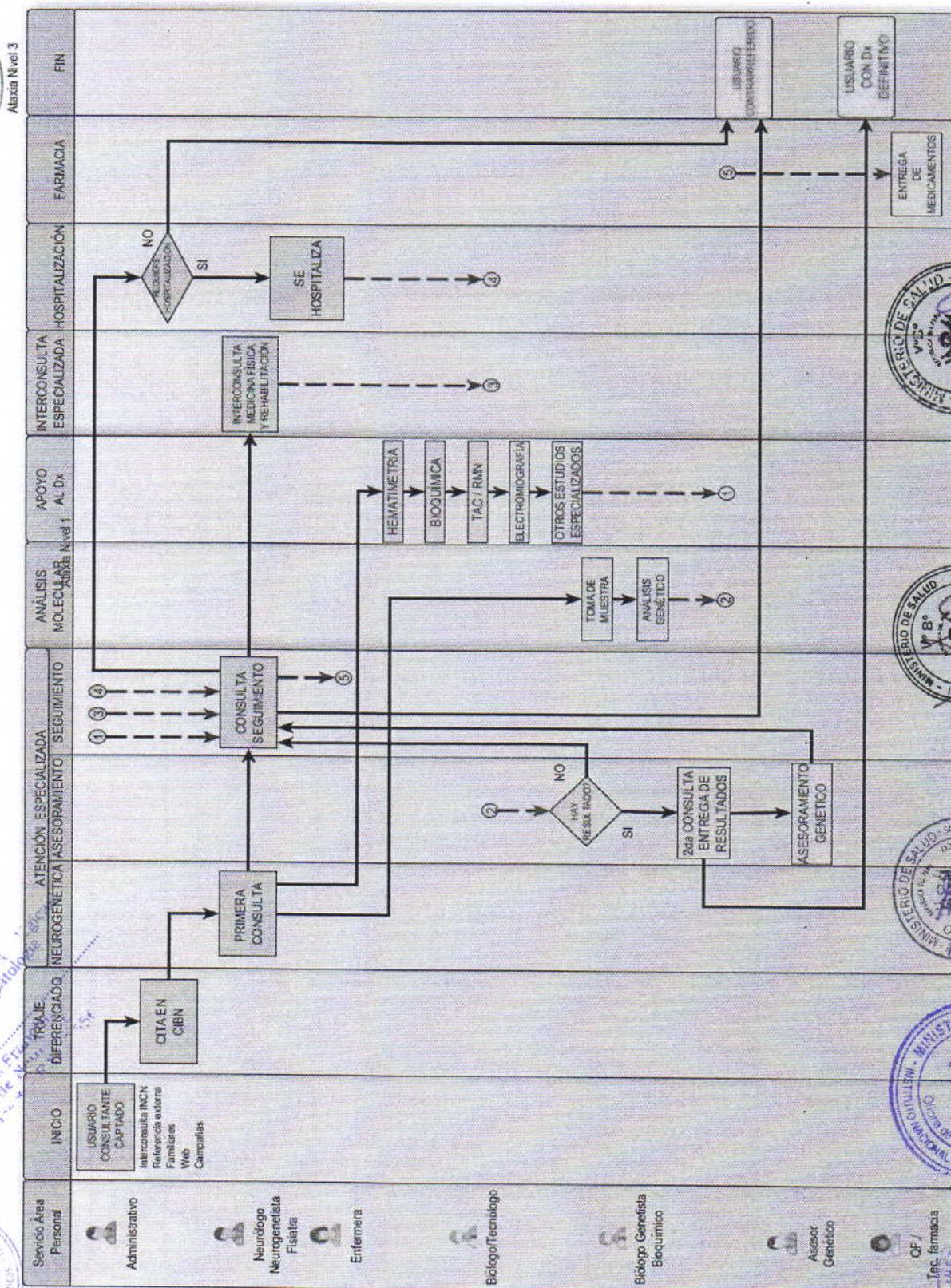
Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada - en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento



6.7.3. ATAXIA NIVEL 3



I. TAGLÉ L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 Departamento de Neuropatología
 Oficina de Atención al Usuario
 Jefe del Departamento de Neuropatología
 Dr. A. Carrasco



A. CARRASCO



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento



7. ANEXOS

CONSULTA ESPECIALIZADA DE NEUROGENÉTICA PARA PACIENTE NUEVO ATAXIAS HEREDITARIAS

Paciente:

Edad: años

Historia Clínica:

Diagnóstico: Ataxia

Fecha:

Consultor o Evaluador:

Acompañantes:



I. TAGLE L.

Datos Personales		Detalle
Sexo		Masculino () Femenino ()
Estado Civil		Soltero () Casado () Conviviente () Separado () Viudo () Otro:
Fecha de Nacimiento		
Lugar de Nacimiento:	Distrito:	
	Provincia:	
	Departamento:	
Dirección		
Procedencia (últimos 6 meses)		
DNI		
Teléfono fijo		
Teléfono celular		
Grado de Instrucción		Primaria () Secundaria () Superior () Especial ()



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento



A. CARRASCO



		Completo () Incompleto () Ninguno() No. años de estudio: años
Ocupación	Actual	
	Anterior	
Desempeño laboral		
Normal (3), empleo completo o hace todo		
Reducido (2) incompleto con menos de lo esperado para capacidad prevista, tiempo parcial		
Poco (1) por horas, con ayuda importante		
No empleado (0) o no puede hacer		
Religión		
Médico tratante/solicitante		



I. TAGLE L.

ANTECEDENTES PERSONALES FISIOLÓGICOS	Si () No () Descripción:
Parto eutócico	
Desarrollo Psicomotor Normal	
Gestación y Paridad	
Régimen catamenial	



P. MAZZETTI S



G. VARGAS

Ministerio de Salud
Departamento de Neurogenética
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Calle Arce 370
Lima 15003

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS		Si () No () Descripción:
Infancia	Crisis febriles	
	Otros	
Cardiovasculares	HTA:	
	Dislipidemias:	
	Otros:	



A. CARRASCO



Respiratorios	Asma:	
	TBC:	
	Otros:	
Endocrino	DM:	
	Alt. Tiroidea:	
	Otros	
Digestivos		
Génito-urinario		
Infecciones importantes		
Cirugías		
Alergias	Medicamentos:	
	Alimentos:	
Hábitos nocivos:	Tabaco:	
	Alcohol:	
	Otros:	
Ingesta de Tóxicos	(mercurio, bismuto, otros)	
Ant. de ingesta de fármacos	(fenitoína, carbamazepina, valproato de sodio, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína, estatinas, quimioterapia)	
Medicación actual:		
Cuidador principal		
Otros:		



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neurología
Diana Rivas Frauchini
Jefe del Centro de Neurol. I
C.A.P. 1404 - P.O. 1154



A. CARRASCO



Antecedentes Familiares	Nombre completo	Edad	Lugar nacimiento	¿Afectado?	El	Observaciones (enfermedades crónicas u otros)
Padre						
Abuelo paterno						
Abuela paterna						
Madre						
Abuelo materno						
Abuela materna						
Hermanos de padre y madre						
Otros hermanos						
Hijos						
Otros familiares						
Origen						



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neurogenética
Jefe del Departamento de Neurogenética



A. CARRASCO



RELATO		
Edad de inicio (paciente)		
Edad de inicio (familiares)		
Manifestación de inicio(paciente)		
Manifestación de inicio(familiares)		
Año primer diagnóstico clínico de ataxia		
Curso (descripción de la evolución de la enfermedad)		
SINTOMAS	Sí () No () Descripción:	Edad Inicio
Incoordinación		
Alteraciones de marcha		
Caídas		
Camina con apoyo		
Uso de Andador		
Uso de silla de ruedas		
Postración		
Problemas de visión		
Problemas de audición		
Visión doble		
Alteración de Movimientos oculares		
Oscilopsia		
Disartria		
Dolor/parestesias en piernas		
Débilidad muscular		
Disfagia		
Pérdida de peso		
Incontinencia urinaria/fecal		
Crisis epilépticas		
Disautonomías (hipotensión ortostática, sudoración, diarreas/estreñimiento)		
Alteraciones osteomusculares		
Otras manifestaciones		



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Departamento de Ciencias Neurológicas
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas



A. CARRASCO



EXAMEN NEUROLOGICO		SI () No () No evaluado (NE) Descripción:
Ataxia	Alteraciones cerebelares	
	Ataxia axial	
	Ataxia de extremidades	
Alteraciones de movimiento ocular	Alt. Mov Sacádicos	
	Alt. Mov de seguimiento	
	Oftalmoparesia/plejía	
	Otros:	
Estación de pie	Inestabilidad	
	Romberg	
	Otros	
Marcha	Alteraciones de marcha	
	Alteraciones marcha tandem	
	Otros	
Nistagmo		
Retracción palpebral		
Disfagia		
Disartria		
Piramidalismo	Hiperreflexia:	
	Espasticidad:	
	Babinski:	
	Otros:	



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Departamento de Ciencias Neurológicas
Dra. Rivas Pineda
Jefe del Centro de Referencia



A. CARRASCO



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento



Hipo/Arreflexia		
Hipotonía		
Fasciculaciones		
Hipo/atrofia muscular		
Debilidad muscular		
Alteraciones sensitivas	Termoalgésica:	
	Hipo/Apalestesia:	
	Otros:	
Pérdida de agudeza visual		
Atrofia óptica		
Movimientos distónicos		
Movimientos coreicos		
Mioclonías		
Temblor postural o de reposo		
Rigidez		
Brdicinesia		
Alteraciones cognitivas		
Alteraciones de neuroconducción		
Disautonomías		
Crisis epilépticas		
Otros Hallazgos al examen		
Escala de Valoración:	Puntaje SARA	
	Puntaje NESSCA	
	Puntaje MMSE	
	Puntaje MoCA	
	Otros	



L. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
Dpto. de Diagnóstico y Tratamiento
Jefe del Dpto. de Diagnóstico y Tratamiento
A. PARRAS



A. GARRASCO



EXAMENES AUXILIARES		COMENTARIO
Laboratorio	Vit. B1	
	Vit B12	
	Vit B9	
	Vit E	
	TSH	
	T4 libre	
	Auto anticuerpos Paraneoplásicos (Anti Yo, Anti Hu, Anti Ri)	
	Otros	
Líquido Cefalorraquídeo	Proteínas	
	Células	
	Glucosa	
	Otros	
Estudio Genético-Molecular	N° Muestra ADN	
	Código de familia	
	Consentimiento	
	Tipo de muestra	
Neuroimágenes:	Tomografía cerebral	
	RM cerebral	
Otras imágenes:	Rx Tórax	
	Otros	
Estudios Neurofisiológicos	Electromiografía	
	Electroencefalograma	
	Otros	
Evaluaciones multidisciplinarias	Ev. Neuro-oftalmológica	
	Ev. Neuropsicológica	
	Ev Med Física y Rehabilitación	
	Otros	



H. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



A. CARRASCO





IMPRESIÓN DIAGNOSTICA:

DIAGNOSTICO INICIAL		CIE10	MARCAR CON (x) SEGÚN CORRESPONDA
Ataxia dominante		G11.8	
Ataxia aparentemente recesiva			
Otras ataxias hereditarias (ligada X, mitocondrial) ESPECIFICAR			
Ataxia congénita no progresiva		G11.0	
Ataxia cerebelar con reparación del ADN		G11.3	
ATAXIA ESPORADICA	DEGENERACIÓN ALCOHOLICA	G32.81	
	RELACIONADA A TOXICOS		
	PARANEOPLASICA		
	AUTOINMUNE		
	DEFICIENCIA DE VITAMINAS		
	CAUSAS INUSUALES (SIDEROSIS)		
	INFECCIOSA		
	PRIONES		
	ATROFIA MULTISISTEMICA (C)	G90.3	
IDIOPATICA DE INICIO TARDIO	---		
Ataxia de inicio temprano		G11.1	
Ataxia de inicio tardío		G11.2	



TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



G. VARGAS

Ministerio de Salud
 Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 Oficina de Asesoría Jurídica
 Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada
 Oficina de Gestión de la Calidad
 Oficina de Gestión de la Calidad
 Oficina de Gestión de la Calidad



A. CARRASCO





Se explica a la persona afectada y acompañante, las características de las ataxias esporádica y/o genéticas.

Se explica a la persona afectada y a sus acompañantes las características de la Ataxia Espinocerebelosa, el componente hereditario y el riesgo de anticipación en las generaciones sucesivas; igualmente, se explica la existencia de medicación para control de síntomas, las necesidades seguir una terapia de rehabilitación física y del lenguaje en forma regular y de control regular por un médico para vigilar complicaciones.

Se informa de las múltiples causas de ataxia de inicio en el adulto, su importancia de descartar, por lo cual se solicitan una serie de exámenes, además se explica que, en el caso de ser todos estos exámenes negativos estaríamos frente a una Ataxia esporádica Idiopática de inicio tardío.

Barrios Altos, de del 20



I. TAGLE L.



P. MAZZENTIS

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neuropatología
Cristina Nivas Frauchiger
Jefe del Depto. de Neuropatología
C.A. N° 165-14 - RNP- 754



A. GARRASCO



G. VARGAS





FORMATO GUIA DE ASESORAMIENTO EN ATAXIAS AUTOSOMICO DOMINANTES



Paciente :
 Edad :
 Historia :
 Diagnóstico :

Tipo de asesoramiento: Individual (); Pareja (); Familiar ()

El paciente antes mencionado acude a orientación sobre Ataxia espinocerebelosa, en compañía de ___ familiares.

Introducción sobre las enfermedades genéticas y raras, destacándose la frecuencia escasa y la falta de conocimiento por parte de la población y de los profesionales de la salud, la importancia de entrenarse y asumir responsabilidad para difundir la información y evitar que los miembros de la familia se pongan en riesgo. Se discute la presentación de las ataxias espinocerebelosas en nuestro país (3 x 100,000 en el mundo) y el número probable de casos de 840 personas afectadas por todas las ataxias en nuestro medio, la desinformación entre afectados y personal de salud y los riesgos.

Se explica las características de las ataxias:

- Cuadro clínico:
 - Falta de coordinación con predominio en miembros inferiores e inestabilidad
 - Compromiso de los nervios periféricos tanto motor como sensitivo
 - Compromiso de otras estructuras del sistema nervioso, con ocurrencia ocasional de:
 - Deterioro intelectual
 - Movimientos involuntarios y parkinsonismo
 - Dificultades en la visión y movimientos de los ojos
 - Dificultades en los músculos
- Forma de herencia: Esta enfermedad se hereda de padres a hijos, generalmente es uno de los padres (hombre o mujer) quien tiene el gen cambiado o mutado. La enfermedad se presenta cuando se hereda un solo gen de uno de los padres afectados. A esta herencia se le llama autosómica dominante y la enfermedad se puede presentar tanto en hombres como en mujeres y transmitirse tanto a hombres como a mujeres.
- Características del gen: se explica la existencia de un triplete repetido en el gen, como el triplete crece de generación en generación y lo que ello significa desde el punto de vista de la anticipación. Se explica la posibilidad de que la enfermedad se “adelante” de generación en generación, con edades de inicio cada vez más jóvenes y cuadros clínicos más evidentes y precoces, pudiendo existir formas juveniles, infantiles e inclusive congénitas.



Ministerio de Salud
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 Departamento de Neuropsicología
 Diana Rivas Franchini
 Jefe del Depto. de Neuropsicología





- Se discute la posibilidad de portadores aparentemente asintomáticos u oligosintomáticos, ya que en algunas personas puede expresarse el gen de una forma poco evidente y sin embargo, se puede transmitir la enfermedad.
- Edad de inicio: la enfermedad comienza en forma variable, generalmente más tarde que temprano, entre los 40 y 70 años en la mayoría de personas pero pueden haber personas afectadas que empiezan la enfermedad desde la infancia temprana o en edades avanzadas.

Se explica los factores de riesgo hereditarios:

- Para cada gestación, el riesgo es de 50 % de heredar la enfermedad.
- Anticipación: se describe en esta entidad, la posibilidad de que la aparición del cuadro clínico sea a una edad cada vez menor, por lo que se dice que de generación en generación la enfermedad se “adelanta”.
- Dificultades en diagnóstico: se explica que en nuestro medio no hay diagnóstico molecular para esta ataxia en particular, que existen alrededor de 33 ataxias y tenemos diagnóstico molecular para solamente 2, que son las más frecuentes. Se explica que en el caso de la familia se trata de un diagnóstico únicamente clínico y aproximado.
- Portadores asintomáticos u oligosintomáticos: son miembros de la familia que han heredado el gen pero aún no tienen manifestaciones de la enfermedad. En el Servicio no hacemos diagnóstico de portadores de la enfermedad que aún no presentan síntomas porque no les podemos garantizar aún ni seguimiento ni apoyo a lo largo de los años por venir.

Se explica las alternativas de tratamiento para las molestias como dolor, y la influencia del ambiente y otras enfermedades sobre la expresión del gen con la mutación:

- En las sucesivas consultas con su neurólogo tratante, éste le irá guiando para controlar el dolor que afecta a las personas que tienen neuropatía sensitiva.
- Igualmente, es importante que la persona afectada mantenga las mejores condiciones de funcionamiento de su sistema nervioso, sus músculos y su organismo, para evitar que se añadan otros daños:
 - Control de hipertensión, colesterol y triglicéridos, diabetes, arritmias. Estas entidades, mal controladas y con medicación irregular, dañan el sistema nervioso y las vísceras y contribuyen a que la persona pierda sus facultades más rápidamente.
 - La desnutrición, el alcoholismo, el consumo de drogas, el no estudiar o mantenerse inactivo intelectualmente, contribuyen a que la enfermedad sea más evidente.
- El control de otras enfermedades en forma rápida es también importante. La sobrecarga del organismo con infecciones, traumatismos severos, o exposición a tóxicos y mantener descontrolados los riesgos ya descritos acentúa las manifestaciones o las hace aparecer antes.

Se responde a preguntas del paciente y grupo acompañante.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



G. VARGAS



A. CARRASCO





FORMATO GUIA PARA ASESORAMIENTO EN ATAXIAS AUTOSOMICO RECESIVAS

Paciente :
 Edad :
 Historia :
 Diagnóstico :

Tipo de Asesoramiento: Individual (); Pareja (); Familiar ()

El paciente antes mencionado acude a orientación sobre Ataxia espinocerebelosa recesiva tipo Friedreich, en compañía de ___ familiares.

Introducción sobre las enfermedades genéticas y raras, destacándose la frecuencia escasa y la falta de conocimiento por parte de la población y de los profesionales de la salud, la importancia de entrenarse y asumir responsabilidad para difundir la información y evitar que los miembros de la familia se pongan en riesgo. Se discute la presentación predominantemente en la adolescencia de las ataxias espinocerebelosas recesivas en nuestro país y el número escaso de casos, la desinformación entre afectados y personal de salud y los riesgos.

Se explica las características de las ataxias:

- Cuadro clínico:
 - Falta de coordinación con predominio en miembros inferiores e inestabilidad
 - Compromiso de los nervios periféricos de diferente tipo
 - Compromiso de otras estructuras del sistema nervioso, con ocurrencia frecuente de:
 - Deterioro intelectual
 - Compromiso del sistema de defensas y telangiectasias
 - Problemas de absorción de vitaminas
 - Dificultades en la visión y audición ocasionales
- Forma de herencia: Esta enfermedad se hereda de padres que son portadores de un solo gen y sanos, y aquellos hijos que heredan dos genes son los que tienen la enfermedad, generalmente es uno de los padres (hombre o mujer) quien tiene el gen cambiado o mutado. La enfermedad se presenta cuando se hereda un solo gen de uno de los padres afectados. A esta herencia se le llama autosómica dominante y la enfermedad se puede presentar tanto en hombres como en mujeres y transmitirse tanto a hombres como a mujeres.
- Características del gen: se explica la existencia de un triplete repetido en el gen, como el triplete crece de generación en generación y lo que ello significa desde el punto de vista de la anticipación. Se explica la posibilidad de que la enfermedad se “adelante” de generación en generación, con edades de inicio cada vez más jóvenes y cuadros clínicos más evidentes y precoces, pudiendo existir formas juveniles, infantiles e inclusive congénitas.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

Ministerio de Salud
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 Departamento de Genética y Patología
 Dr. Ricardo Vargas
 Jefe del Depto. de Neuropsiquiatría
 C.A. - 196.2 - 196.3 - 196.4



A. CARRASCO



G. VARGAS





- Se discute la posibilidad de portadores aparentemente asintomáticos u oligosintomáticos, ya que en algunas personas puede expresarse el gen de una forma poco evidente y sin embargo, se puede transmitir la enfermedad.
- Edad de inicio: la enfermedad comienza en forma variable, generalmente más tarde que temprano, entre los 40 y 70 años en la mayoría de las personas, pero puede haber personas afectadas que empiezan la enfermedad desde la infancia temprana o en edades avanzadas.

Se explica los factores de riesgo hereditarios:

- Para cada gestación, el riesgo es de 50 % de heredar la enfermedad.
- Anticipación: se describe en esta entidad, la posibilidad de que la aparición del cuadro clínico sea a una edad cada vez menor, por lo que se dice que de generación en generación la enfermedad se "adelanta".
- Dificultades en diagnóstico: se explica que en nuestro medio no hay diagnóstico molecular para esta ataxia en particular, que existen alrededor de 33 ataxias y tenemos diagnóstico molecular para solamente 2, que son las más frecuentes. Se explica que en el caso de la familia se trata de un diagnóstico únicamente clínico y aproximado.
- Portadores asintomáticos u oligosintomáticos: son miembros de la familia que han heredado el gen pero aún no tienen manifestaciones de la enfermedad. En el Servicio no hacemos diagnóstico de portadores de la enfermedad que aún no presentan síntomas porque no les podemos garantizar aún ni seguimiento ni apoyo a lo largo de los años por venir.

Se explica las alternativas de tratamiento para las molestias como dolor, y la influencia del ambiente y otras enfermedades sobre la expresión del gen con la mutación:

- En las sucesivas consultas con su neurólogo tratante, éste le irá guiando para controlar el dolor que afecta a las personas que tienen neuropatía sensitiva.
- Igualmente, es importante que la persona afectada mantenga las mejores condiciones de funcionamiento de su sistema nervioso, sus músculos y su organismo, para evitar que se añadan otros daños:
 - Control de hipertensión, colesterol y triglicéridos, diabetes, arritmias. Estas entidades, mal controladas y con medicación irregular, dañan el sistema nervioso las vísceras y contribuyen a que la persona pierda sus facultades más rápidamente.
 - La desnutrición, el alcoholismo, el consumo de drogas, el no estudiar o mantenerse inactivo intelectualmente, contribuyen a que la enfermedad sea más evidente.
- El control de otras enfermedades en forma rápida es también importante. La sobrecarga del organismo con infecciones, traumatismos severos, o exposición a tóxicos y mantener descontrolados los riesgos ya descritos acentúa las manifestaciones o las hace aparecer antes.

Se responde a preguntas del paciente y grupo acompañante.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

Ministerio de Salud
 Departamento de Neurología
 Dirección de Atención y Diagnóstico
 Dirección de Atención y Diagnóstico
 Dirección de Atención y Diagnóstico



A. CARRASCO



G. VARGAS





8. REFERENCIAS

- Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med.* 2013; 15:673–83.
- Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014; 42:174–83.
- Klockgether T, Paulson H. Milestones in ataxia. *Mov Disord.* 2011; 26(6):1134-41.
- Bird TD. Hereditary Ataxia Overview. *GeneReviews®* [Internet] 2016.
- Mancuso M, Orsucci D, Siciliano G, Bonuccelli U. The genetics of ataxia: through the labyrinth of the Minotaur, looking for Ariadne's thread. *J Neurol.* 2014; 261 Suppl 2: S528-41.
- Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1):94-104.
- Matilla-Dueñas A, Ashizawa T, Brice A, Magri S, McFarland KN, Pandolfo M, Pulst SM, Riess O, Rubinsztein DC, Schmidt J, Schmidt T, Scoles DR, Stevanin G, Taroni F, Underwood BR, Sánchez I. Consensus paper: pathological mechanisms underlying neurodegeneration in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum.* 2014; 13(2):269-302.
- Abrahão A, Pedroso JL, Braga-Neto P, Bor-Seng-Shu E, de Carvalho Aguiar P, Barsottini OG. Milestones in Friedreich ataxia: more than a century and still learning. *Neurogenetics.* 2015; 16(3):151-60.
- Saute JA, Donis KC, Serrano-Munuera C, Genis D, Ramirez LT, Mazzetti P, Pérez LV, Latorre P, Sequeiros J, Matilla-Dueñas A, Jardim LB. Ataxia rating scales--psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. *Cerebellum.* 2012; 11(2):488-504.
- Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claaßen J, Feil K, Kalla R, Miyai J, Nachbauer W, Schöls L, Strupp M, Synofzik M, Teufel J, Timmann D. Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders. *Cerebellum.* 2014; 13(2):248-68.
- Ramirez-Zamora A1, Zeigler W, Desai N, Biller J. Treatable causes of cerebellar ataxia. *Mov Disord.* 2015; 30(5):614-23.
- Corben LA et al; Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30; 9:184.
- De Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, Giunti P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Feb 20; 14(1):51.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



G. VARGAS



Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Departamento de Neuropatología
Diana Rivas Frauchi
Jefe del Depto. de Neuropatología
C.N. 1652 - RNE 358



A. GARRASCO



- Ilg Wet al. Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders. *Cerebellum*. 2014 Apr; 13(2):248-68.
- Orozco-Gutiérrez MH et al. Ethical considerations in presymptomatic diagnosis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias. *Neurologia*. 2017 Sep; 32(7):469-475.
- Schulz JB et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol*. 2009 Apr; 5(4):222-34.
- Gasser T et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur Neurol*. 2010 Feb; 17(2):179-88.
- Ramos a et al. Verification of Inter-laboratorial Genotyping Consistency in the Molecular Diagnosis of Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias. *J Mol Neurosci*. 2016 Jan; 58(1):837.
- Sequeiros J, Seneca S, Martindale J. Consensus and controversies in best practices for molecular genetic testing of spinocerebellar ataxias. *Eur J Hum Genet*. 2010 Nov; 18(11):1188-95.
- Sequeiros J, Martindale J, Seneca S, Giunti P, Kämäräinen O, Volpini V, Weirich H, Christodoulou K, Bazak N, Sinke R, Sulek-Piatkowska A, Garcia-Planells J, Davis M, Frontali M, Hämäläinen P, Wiczorek S, Zühlke C, Saraiva-Pereira ML, Warner J, Leguern E, Thonney F, Quintáns Castro B, Jonasson J, Storm K, Andersson A, Ravani A, Correia L, Silveira I, Alonso I, Martins C, Pinto Basto J, Coutinho P, Perdigão A, Barton D, Davis M; European Molecular Quality Genetics Network. EMQN Best Practice Guidelines for molecular genetic testing of SCAs. *Eur J Hum Genet*. 2010 Nov; 18(11):1173-6. doi: 10.1038/ejhg.2010.8. Epub 2010 Feb 24. Erratum in: *Eur J Hum Genet*. 2010 Nov; 18(11):1176-7. Multiple author names added.

Ministerio de Salud
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 Departamento de Neuropatología
 Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento



I. TAGLE L.



A. CARRASCO



G. VARGAS



P. MAZZETTI S