

2024

PROTOCOLO ATAXIAS HEREDITARIAS



Contenido

Equipo Elaborador del Protocolo	4
Metodología	4
Glosario	5
Introducción	6
Objetivos	7
Objetivo General.....	7
Objetivos Específicos	7
Alcance	7
Clasificación	8
Epidemiología	8
Epidemiología de las Ataxias Dominantes	8
Epidemiología de las Ataxias Recesivas.....	9
Clínica	9
Ataxia Hereditaria	9
Categorías excluidas	10
Manifestaciones Clínicas.....	10
Características acompañantes generales.....	10
Historia familiar.....	11
Ataxias Recesivas	11
Ataxias Dominantes.....	12
Asociaciones neurológicas y extra neurológicas.....	12
Evolución.....	12
Genética	13
Trastornos por expansión de trinucleótidos	13
Herencia autosómica dominante	14
Herencia ligada al cromosoma X	14
Pruebas genéticas moleculares.....	14
Valoración del Paciente.....	15
Primera consulta.....	15
Resto de las consultas.....	15
Roles y acciones asistenciales según la especialidad	15
Neurología y Genética Médico Neurólogo y Médico especialista en Genética.....	15
Personal de Enfermería.....	16
Fisiatría	16
Ortopedia	16
Fonoaudiología.....	16

Otros especialistas	16
Flujograma	17
Bibliografía.....	22
Modificaciones.....	24
Firmas	24

Equipo Elaborador del Protocolo

Ferraz, Sue (Médico Genetista)

González, Paola (Licenciada en Enfermería)

Guecaimburu, Rosario (Médico Genetista)

Sommaruga, Nicolás (Médico Neurólogo)

Metodología

Para la elaboración de este protocolo se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos hasta diciembre 2023: Pubmed, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, y Biblioteca Cochrane. Se utilizaron palabras clave como “Ataxia cerebelosa”, “ataxia hereditaria”, “tratamiento”, “guías”, “protocolos” en idioma español e inglés.

Glosario

AD: Autosómicas dominantes

AH: Ataxias Hereditarias

AOA 1: Ataxia - Apraxia oculomotora tipo 1

AOA 2: Ataxia - Apraxia oculomotora tipo 2

AR: Ataxia Recesiva

ARSACS: Ataxia neuromuscular Autosómica Recesiva De Charlevoix Saguenay

CIE10: Clasificación Internacional de Enfermedades

DRPLA: Denlatorubral Pallidolvysian Atrophy

FRDA: Ataxia de Friedreich

FXN: Frataxina (gen)

GAA: Repetición del trinucleótido

LX: Ataxia ligada al cromosoma X

MRI: Resonancia nuclear Magnética

MRS: Resonancia nuclear Magnética

PET: Tomografía de emisión de positrones

SCA: Ataxias cerebelosas

TET: Trastorno por expansión de trinucleótidos

Introducción

Las ataxias hereditarias (AH) son síndromes neurodegenerativos de base genética altamente heterogénea.

Conforman un amplio y complejo grupo de entidades cuyo reconocimiento es esencial para el correcto asesoramiento genético, el adecuado control clínico y en algunos casos, el apropiado abordaje terapéutico.

Se definen clásicamente cinco tipos de ataxia: sensitiva, cerebelosa, frontal, talámica y funcional.

El presente protocolo centra su atención en las ataxias cerebelosas (SCA), dado que son las más frecuentes de las tratadas en el servicio.

Se trata de una población muy vulnerable en su asistencia, por el poco conocimiento al respecto. La información adecuadamente utilizada ayuda al paciente y familiares a tomar mejores decisiones en su cuidado y tratamiento, con impacto positivo sobre el sistema de salud.

Objetivos

Objetivo General

- El objetivo del presente protocolo es desarrollar una herramienta para el diagnóstico, la toma de decisiones clínicas, el tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con esta patología, basadas en la última evidencia científica disponible.

Objetivos Específicos

- Mejorar el uso de recursos y estudios, con protocolo organizado y progresivo acorde a cada caso.
- Estandarizar la asistencia asegurando de esta forma el acceso equitativo al servicio.
- Conocer las características de nuestra población en cuanto a pacientes afectados, para poder adecuar los protocolos y estudios acorde a la noción epidemiológica
- Realizar un seguimiento adecuado de pacientes y posibilidad de proveer respuestas y atención de parte de un equipo especializado.

Alcance

Este protocolo está dirigido a profesionales de la salud involucrados en la atención de las Ataxias Hereditarias (G11.9 y G11.1) del CIE10.

Clasificación

Dentro de las Ataxias Cerebelosas, las mismas se pueden definir en Esporádicas: Infecciosas, Inmunes, Tóxicas, Metabólicas, Farmacológicas, Paraneoplásicas, Degenerativas, Idiopáticas; o Hereditarias: Autosómicas Dominantes, Recesivas, Ligadas al X, Mitocondriales, Congénitas.

Existen varias formas de clasificar las Ataxias Cerebelosas:

- Según el sistema:
 - Sensitiva
 - Cerebelosa
 - Frontal
 - Talámica
 - Funcional
- Según la etiología:
 - Esporádicas: Infecciosas, Inmunes, Tóxicas, Metabólicas, Farmacológicas, Para neoplásicas, Degenerativas, Idiopáticas;
 - Hereditarias (AH): Autosómicas Dominantes (AD) o Recesivas (AR), ligadas al X (LX), Mitocondriales.
- Según la edad de inicio:
 - Congénita,
 - No congénita

Para poder realizar esta clasificación se deberán tomar en cuenta tanto los elementos neurológicos no atáxicos, como los extra neurológicos y los resultados paraclínicos.

Epidemiología

La prevalencia de las AH es desconocida, pero se estima a nivel mundial en unos 3-20 enfermos por cada 100.000 habitantes para las AH. Pueden afectar a cualquier sexo y edad, predominando, en su conjunto, en el adulto joven.

Epidemiología de las Ataxias Dominantes

Son un grupo heterogéneo de patologías con diferentes mecanismos de alteración genética, que se presentan en forma de Ataxia Hereditaria Autosómica Dominante. Su numeración hace referencia al orden en que se van describiendo las alteraciones genéticas subyacentes al cuadro clínico.

En términos generales, las alteraciones más recientemente descritas definen a un menor grupo de pacientes.

La prevalencia global de las SCA está calculada en 3 a 5 casos cada 100.000 habitantes.

El inicio de los síntomas suele ocurrir entre los 30 y los 50 años de edad; sin embargo, se han descrito casos que comienzan antes de los 20 años y después de los 60.

El último relevo acerca de las prevalencias en Latinoamérica surge del Congreso de la Sociedad internacional de Parkinson y Desórdenes del Movimiento, en febrero de 2020. De los datos conocidos se desprende que existen muchos grupos de subtipos de SCA conviviendo en áreas geográficas próximas, así como efecto fundador.

La mayoría de los estudios poblacionales están enfocados en las ataxias dominantes, probablemente debido a su captación facilitada por la historia familiar, así como una mayor prevalencia (considerando todos los subtipos sumados).

La SCA tipo 3 es la forma más común de la enfermedad en todo el mundo. Los tipos 1, 2, 6, 7 y 8 tienen prevalencias muy variables según el origen étnico de la población. En general, SCA 3 representa la SCA más común en las Américas, la SCA 2 es la segunda SCA más común en general, y la más común informada en Cuba y México (segunda en Venezuela, Brasil, Perú). En Perú se considera a la SCA 10 la más frecuente.

En Sudamérica, la mayoría de los estudios provienen de Brasil, y en segundo lugar Argentina. Se trata de estudios de diversa magnitud, que evidenciaron distribución variable entre regiones.

Epidemiología de las Ataxias Recesivas

En una revisión significativa, realizada en Brasil en 2019, (156 casos) se sometieron a evaluación de repeticiones trinucleótidos (GAA) en el gen frataxina (FXN) desde 1997, esta evaluación dió como resultado 27 pacientes confirmados como FRDA (ataxia de Friedreich), por tanto, el rendimiento diagnóstico fue del 17.3%.

La proporción de subfenotipos de reflejos clásicos, de inicio tardío, y retenidos fue similar a la descrita en otros estudios. Se estimó una prevalencia mínima de 0,20 cada 100.000 habitantes, concluyendo que esta población presenta las características clínicas habituales, pero con una prevalencia inferior a las obtenidas en poblaciones de Europa.

Clínica

Ataxia Hereditaria

El término "ataxia hereditaria primaria" se ha utilizado para designar las AH para las cuales un adulto con ataxia o los cuidadores de un niño con ataxia buscarían diagnóstico y tratamiento de un neurólogo, como parte de un equipo multidisciplinario.

El mismo tiene como objetivo excluir los trastornos multisistémicos hereditarios en los que se puede observar ataxia, pero que generalmente no es la manifestación principal o elementos guía para su diagnóstico.

Categorías excluidas

A los efectos de esta descripción general, las siguientes categorías de trastornos hereditarios en los que puede ocurrir ataxia NO se consideran ataxias hereditarias primarias:

- Trastorno multi sistémico de inicio infantil.
- Encefalopatía epiléptica.
- Presencia de hallazgos distintivos en la resonancia magnética:
 - Malformación cerebral (p. ej., hipoplasia cerebelosa, hipoplasia del vermis cerebeloso como en el síndrome de Joubert y trastornos relacionados)
 - Leucodistrofia
- Retraso en el desarrollo/discapacidad intelectual.
- Presencia de error congénito del metabolismo (p. ej., trastornos de la biogénesis peroxisomal, trastornos del espectro de Zellweger, trastornos de la glicosilación)
- Trastornos mitocondriales primarios.
- Otros trastornos multisistémicos complejos, como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C y la enfermedad de Tay-Sachs de aparición tardía, que en ocasiones pueden presentarse con ataxia.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones de muchas de las ataxias hereditarias primarias se vuelven evidentes entre los 30 y los 50 años, aunque las manifestaciones de otras ataxias son evidentes antes de los 25 años (ej., ataxia con apraxia óculo-motora, ataxia de Friedreich) o antes de los cinco años (ej., ataxia-telangiectasia).

La ataxia, como concepto de descoordinación, puede acompañarse de otros elementos de afectación cerebelosa, parkinsoniana, neuromuscular o extra neurológica. Dichos elementos pueden ser utilizados para afinar el diagnóstico clínico. Enmarcar el cuadro en un patrón de presentación dominante o recesivo permite aproximar los estudios confirmatorios genéticos con mayor especificidad para cada caso en particular.

Características acompañantes generales

- Disartria (escándida cerebelosa, pero puede haber elementos distónicos, paréticos, etc.).
- Temblor u otros movimientos anormales.
- Compromiso moto neuronal (no predominantemente).
- Trastorno de la marcha que exceda la causa atáxica (multicausal).
- Trastornos oculomotores (debe ser rigurosa su búsqueda y clasificación, ya que es la pista diagnóstica en muchos casos).

Al inicio de la enfermedad, estas manifestaciones pueden ser intermitentes o evidentes sólo en ciertos momentos (ej., más tarde en el día, cuando está cansado, después de consumir alcohol, etc.). Las manifestaciones suelen volverse constantes y empeorar lentamente.

Historia familiar

Se deben tomar antecedentes familiares en forma exhaustiva, prestando atención a los familiares con manifestaciones de AH y documentar los hallazgos relevantes mediante examen directo o revisión de registros médicos, incluidos los resultados de laboratorio, pruebas genéticas moleculares y estudios de neuroimagen.

Los hallazgos no cerebelosos que pueden imitar o exacerbar la ataxia cerebelosa, entre los que se incluyen:

- Alteraciones en las vías motoras descendentes frontales o parietales.
- Elementos sensitivo-motores de polineuropatía.
- Elementos de paraparesia espástica.
- Trastornos disautonómicos y/o esfinterianos.

Las imágenes cerebrales (MRI, MRS, PET) pueden mostrar desde mínimos cambios (SCA 3, 6, etc.), hasta patrones imagenológicos típicos (Friedreich, ARSACS, AT, etc.)

La electronistagmografía puede documentar disfunción en las vías cerebelosas, vestibulares u oculomotoras.

Ataxias Recesivas

La mayoría de las ataxias autosómicas recesivas (AR) son de aparición temprana, lo que los sistemas de clasificación tradicionales lo definen como antes de los 20-25 años.

Existe una asociación habitual con el compromiso sensitivo-motor periférico en las Ataxias AR, en general en mayor medida que en las AD. Por ejemplo, la presencia de arreflexia es más común en pacientes con Ataxias AR.

El compromiso extra-neurológico es considerablemente más común en las AR.

La distinción en “fenotipo símil Ataxia de Friedreich” suele ayudar en la orientación etiológica inicial, así como la presencia o no de atrofia cerebelosa.

Como muchas de las ataxias autosómicas recesivas actualmente parten de mutaciones genéticas identificables, el objetivo de esta evaluación es proporcionar un foco para las pruebas genéticas.

Principales causas de Ataxia AR:

- Ataxia de Friedreich
- Ataxia con déficit de vitamina E
- Abetalipoproteinemia
- Ataxia telangiectasia
- AOA 1 y AOA 2
- ARSACS

Ataxias Dominantes

Existen 51 SCAs descritas a mayo de 2024. La aproximación diagnóstica continúa siendo eminentemente clínica, con algunas características orientadoras a cierto genotipo. La imagenología y los estudios de laboratorio pueden, en algunos casos, afinar aún más el espectro diagnóstico. Dicho esto, es fundamental recordar que ningún hallazgo clínico o paraclínico es patognomónico de una correlación genotípica dada.

Características orientadoras a cierto genotipo

Edad de inicio:

- Después de los 50 años: SCA6
- Antes de los 20 años: ataxia de Friedreich, ataxia con apraxia oculomotora tipos 1 y 2
- Antes de los cinco años: ataxia-telangiectasia Infantil: SCA2, SCA7
- Inicio con características episódicas: SCA6, las ataxias episódicas (AEA1, AEA 2)

Asociaciones neurológicas y extra neurológicas

- Retinopatía: SCA7
- Trastorno convulsivo: SCA10, SCA7 de inicio infantil, DRPLA
- Demencia: SCA2, SCA17, DRPLA
- Scadas lentas: SCA2
- Temblor: SCA 12, 16 y 19
- Mareos o vértigo intensos: SCA3, SCA6, RFC1 CANVAS/trastorno del espectro
- Calambres musculares: SCA2, SCA3
- Escoliosis, pie cavo, miocardiopatía: ataxia de Friedreich
- Inmunodeficiencia o cáncer: ataxia-telangiectasia
- Oftalmoplejía: SCA1, SCA2, SCA3
- Apraxia oculomotora: ataxia-telangiectasia, ataxia con apraxia oculomotora tipos 1 y 2
- Inestabilidad de la fijación (intrusiones sacádicas) en la mirada primaria: ataxia de Friedreich
- Telangiectasias oculares conjuntivales y cutáneas: ataxia-telangiectasia
- Nistagmo decaído: SCA6 y ataxia episódica tipo 2
- Afectación vestibular central o periférica: SCA3, SCA6, RFC1 CANVAS/trastorno del espectro
- Fasciculaciones de la unidad motora: SCA2, SCA3
- Neuropatía periférica: SCA3, RFC1 CANVAS/trastorno del espectro
- Espasticidad: SCA1, SCA3, SCA7
- Signos extrapiramidales: SCA1, SCA2, SCA3, SCA17, DRPLA

Evolución

La progresión de una ataxia hereditaria suele provocar:

- Caídas que generan, por ejemplo, lesiones en la cabeza o fracturas de cadera, que son causas comunes de morbilidad y mortalidad;

- Uso de dispositivos de asistencia para la deambulaci3n entre cinco y diez a1os despu3s del inicio y, en 3ltima instancia, hasta la dependencia de la silla de ruedas;
- Asfixia o trastornos deglutorios;
- Infecci3n y sepsis (por aspiraci3n u otra neumon3a, infecci3n del tracto urinario, dec3bito), especialmente prominentes en las 3ltimas etapas de la enfermedad;
- Disminuci3n de la capacidad de autocuidado, dependencia de una sonda de alimentaci3n y/o incontinencia;
- La necesidad de la familia o del cuidador de considerar m3s asistencia de atenci3n en el hogar o colocaci3n fuera del hogar;
- Si bien no siendo parte del fenotipo inicial, el compromiso cognitivo, visual, cardiol3gico, respiratorio, osteoarticular y fonatorio, son algunos de los sistemas m3s com3nmente afectados.

Gen3tica

Hasta el 40 % de los adultos con ataxia cerebelosa de aparici3n tard3a y sin antecedentes familiares de ataxia no tendr3n una causa gen3tica identificada a pesar de una evaluaci3n exhaustiva. Es fundamental obtener una Historia Familiar lo m3s detallada posible, as3 como la evoluci3n de cada afectado en el curso de la enfermedad, siempre teniendo en cuenta posibles causas de historia familiar negativa o no concluyente: la ausencia de paternidad gen3tica, un fen3meno de anticipaci3n con fallecimiento de generaciones previas antes de la presentaci3n cl3nica, familia peque1a, herencia ligada al X o presencia de mutaciones de Novo.

Trastornos por expansi3n de trinucle3tidos

Los trastornos por expansi3n de trinucle3tidos (TET) son la causa m3s com3n de AH. Desde el punto de vista molecular, una secuencia de nucle3tidos se repite varias veces en t3ndem dentro de un gen (en un ex3n o intr3n) o cerca de un gen. La variaci3n polim3rfica normal en el n3mero de repeticiones, que carece de significaci3n cl3nica, ocurre normalmente entre los individuos; mientras que los alelos anormalmente grandes suelen estar relacionados con anomal3as fenot3picas.

El n3mero de repeticiones es propio de cada gen y un n3mero anormalmente grande de repeticiones (ininterrumpidas o interrumpidas) se clasifica de menor a mayor tama1o en alelos mutables normales, alelos de penetrancia reducida y alelos de penetrancia completa, respectivamente.

Los TET pueden presentarse en cualquiera de los tres patrones cl3sicos de herencia: AD, AR y LX.

Herencia autosómica dominante

Un aspecto único de la herencia autosómica dominante de los TET es la anticipación, el inicio más temprano y la gravedad cada vez mayor de la enfermedad en las generaciones posteriores como resultado de la expansión del tamaño de la repetición durante la transmisión. En algunos trastornos, la anticipación puede ser tan extrema que los niños con enfermedades de inicio temprano, graves y generalmente fenotípicamente diferentes mueren por complicaciones de la enfermedad mucho antes de que el padre o abuelo afectado presente síntomas.

Herencia ligada al cromosoma X

Una particularidad del síndrome de ataxia/temblor del cromosoma X frágil, la ataxia ligada al cromosoma X más común, es su aparición en hombres y mujeres con tamaños repetidos en el rango de pre-mutación (55-200 repeticiones de CGG en el gen FMR1).

Pruebas genéticas moleculares

Trastornos por expansión de trinucleótidos: Establecer el diagnóstico en un individuo con uno de los TET requiere la identificación de una repetición de nucleótidos expandida y la determinación del tamaño de repetición de nucleótidos para cada trastorno.

Es importante tener en cuenta que los paneles multigénicos disponibles comercialmente que se basan únicamente en el análisis de secuencia no identificarán estas expansiones de repetición de nucleótidos; por tanto, se requieren estudios específicos para analizar la repetición de nucleótidos en cada gen de interés.

Importancia del estudio genético:

- Permite predecir en cierta medida el curso clínico y complicaciones y, con ello, elaborar una guía de los estudios y controles a mantener en el paciente afectado, lo que optimiza costos y disminuye fatiga del paciente y cuidadores.
- Reduce costos a futuro para investigación y confirmación en otros afectados en la familia.
- Permite brindar un asesoramiento genético individualizado para el paciente y sus familiares. Aporta elementos a considerar en la salud sexual y reproductiva de otros integrantes de la familia y el proceso de planeación familiar.
- El conocimiento epidemiológico local-regional optimiza los paneles o estudios a solicitar prioritariamente en un caso de ataxia genética.
- Diversas líneas de desarrollo de tratamientos, que en futuro cercano harán indispensable conocer el defecto genético que porta el paciente. (Actualmente aprobado Oveloxolona para Ataxia de Friedreich).
- Constante evolución en su nomenclatura y clasificación. Estricta interrelación entre fenotipo y genotipo, que permite al clínico reducir el error y solicitud de estudios inadecuados.

Valoración del Paciente

La valoración de un paciente con sospecha de Ataxia, busca lograr un enfoque integral del paciente, familia y cuidadores.

Equipo básico de atención: Neurología, Genética y Enfermería.

Primera consulta

Objetivos:

- Evaluar desde el punto de vista clínico – semiológico al paciente, con análisis de la Historia Clínica presentada y estudios realizados.
- Indicar estudios paraclínicos de ser necesarios.
- Evaluación y actualización del tratamiento recibido por el paciente
- Definir de las consultas interdisciplinarias prioritarias para cada caso, así como la evaluación con Trabajo Social y eventualmente con salud mental.
- Evaluar necesidad de interconsulta con otros especialistas de referencia. El equipo multidisciplinario brinda asistencia personalizada acorde a las características de cada paciente.
- Definir frecuencia de próxima evaluación, según resultado de la evaluación inicial.

Resto de las consultas

Objetivos:

- Evaluar evolución clínica del paciente, resultados paraclínicos y respuesta al tratamiento actual.
- Agrupar los resultados de las valoraciones de las interconsultas solicitadas y diseñar estrategia de abordaje y seguimiento personalizada para cada paciente.
- Definir frecuencia de próximas evaluaciones y criterios de modificación de estas.

Roles y acciones asistenciales según la especialidad

Neurología y Genética Médico Neurólogo y Médico especialista en Genética

Estas especialidades evaluarán las características clínicas del paciente, teniendo en cuenta el diagnóstico al ingreso, así como eventuales estudios que hicieran falta para su evaluación o confirmación. Se encargan de ser el nexo entre el paciente y el centro médico, atendiendo a sus dudas e intereses, así como coordinan el Equipo Asistencial formado por los especialistas que se requieran según el caso particular. De la misma manera, definen la periodicidad de controles y estudios acorde a cada caso, y el momento histórico de su enfermedad.

La especialidad de Genética desempeña un rol fundamental en la decisión de nuevos estudios confirmatorios o revisión de los ya realizados, también en la vinculación del paciente con dichos resultados. La información obtenida y sus implicancias tienen que convertirse en herramientas para que el paciente tome decisiones acerca de su futuro.

Personal de Enfermería

Un personal de enfermería calificado y que conozca al paciente es fundamental en diversos sentidos. Su rol incluye la evaluación de controles generales y obtención de medidas antropométricas en cada consulta, el seguimiento evolutivo del paciente y controles, así como es referente vincular del mismo con el Centro en general. Asiste en la evacuación de dudas, explicación de funcionamiento y procedimientos, y es un nexo directo con el asistido y su familia.

Fisiatría

Al no existir un tratamiento curativo para las ataxias hereditarias al momento de escribir este protocolo, la especialidad de fisiatría desempeña un papel fundamental en el establecimiento y control del plan de rehabilitación física del paciente. Su objetivo principal es trabajar en conjunto con el paciente para desarrollar un plan personalizado que promueva la mejor performance y funcionalidad física. El fisiatra puede indicar el uso de ortesis, prótesis y/o ayudas técnicas, en caso de ser necesario, para optimizar la movilidad y funcionalidad del paciente. Estas medidas adicionales ayudan a proporcionar el soporte adecuado y facilitar el proceso de rehabilitación. Así mismo, en cada visita se buscará reforzar la importancia de estas intervenciones, cuyo impacto se ve al largo plazo y requiere la mayor colaboración posible del paciente.

Ortopedia

La gran cantidad de AH que se acompañan en su cuadro inicial o evolutivamente de alteraciones morfológicas osteoarticulares, así como la morbilidad asociada a las mismas, hace fundamental el contar con un ortopedista que maneje las mismas y pueda proveer tratamiento y diagnóstico a tiempo.

Fonoaudiología

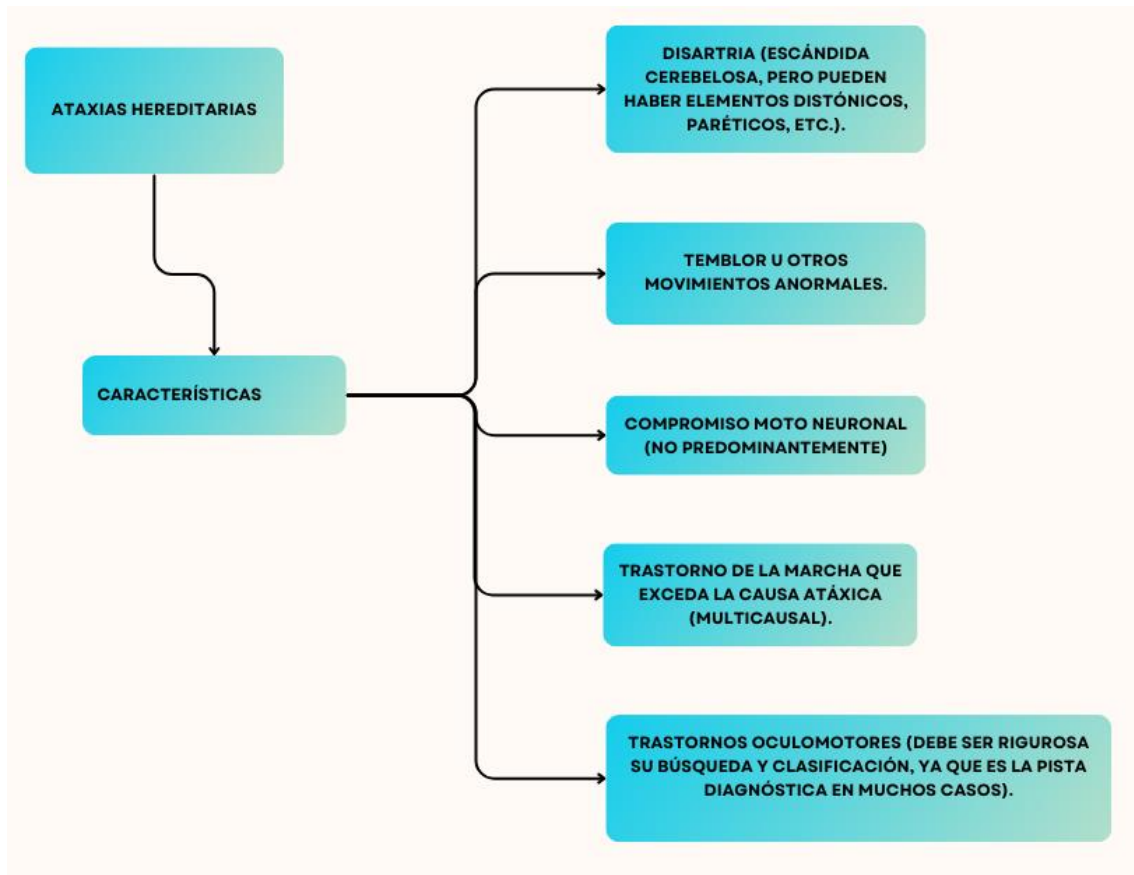
Los trastornos deglutorios y la disartria son dos de las complicaciones más comunes en estos pacientes, siendo responsables de una alta tasa de morbimortalidad, por lo que su evaluación y recuperación es fundamental. Su asistencia en forma precoz y dirigida, evitará complicaciones futuras y al largo plazo en estos pacientes.

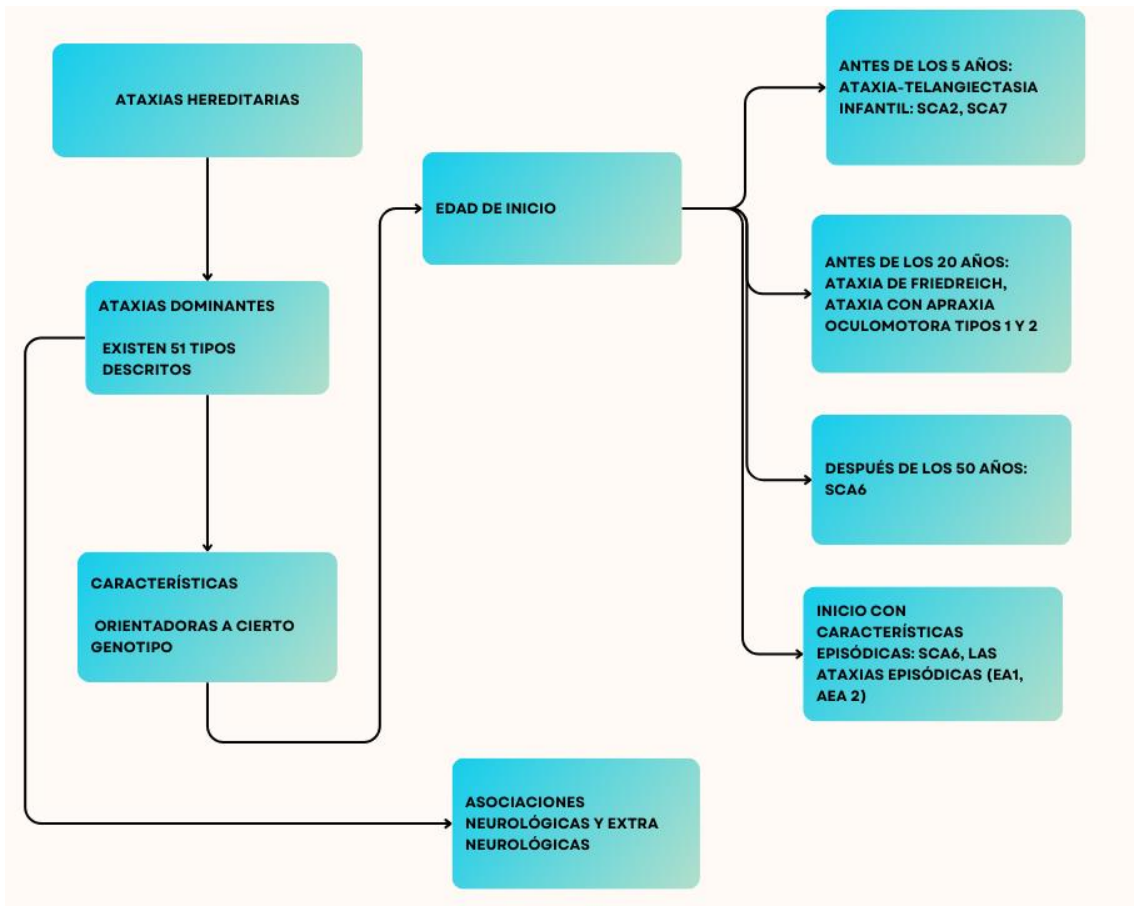
Otros especialistas

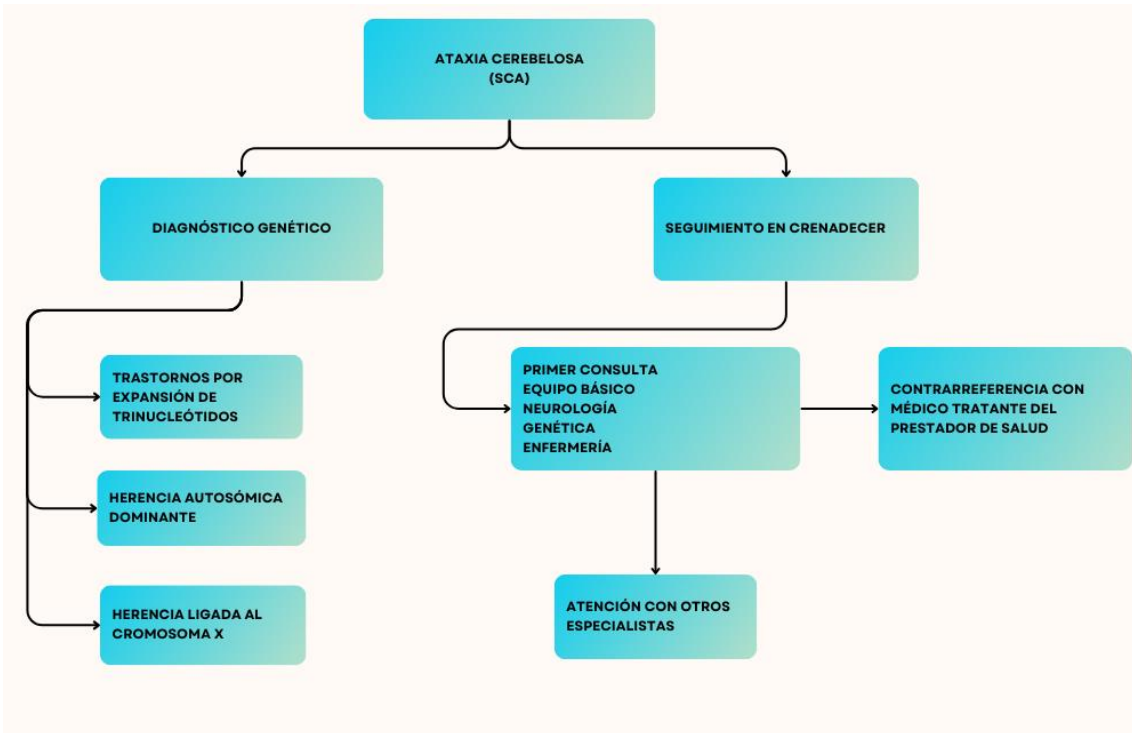
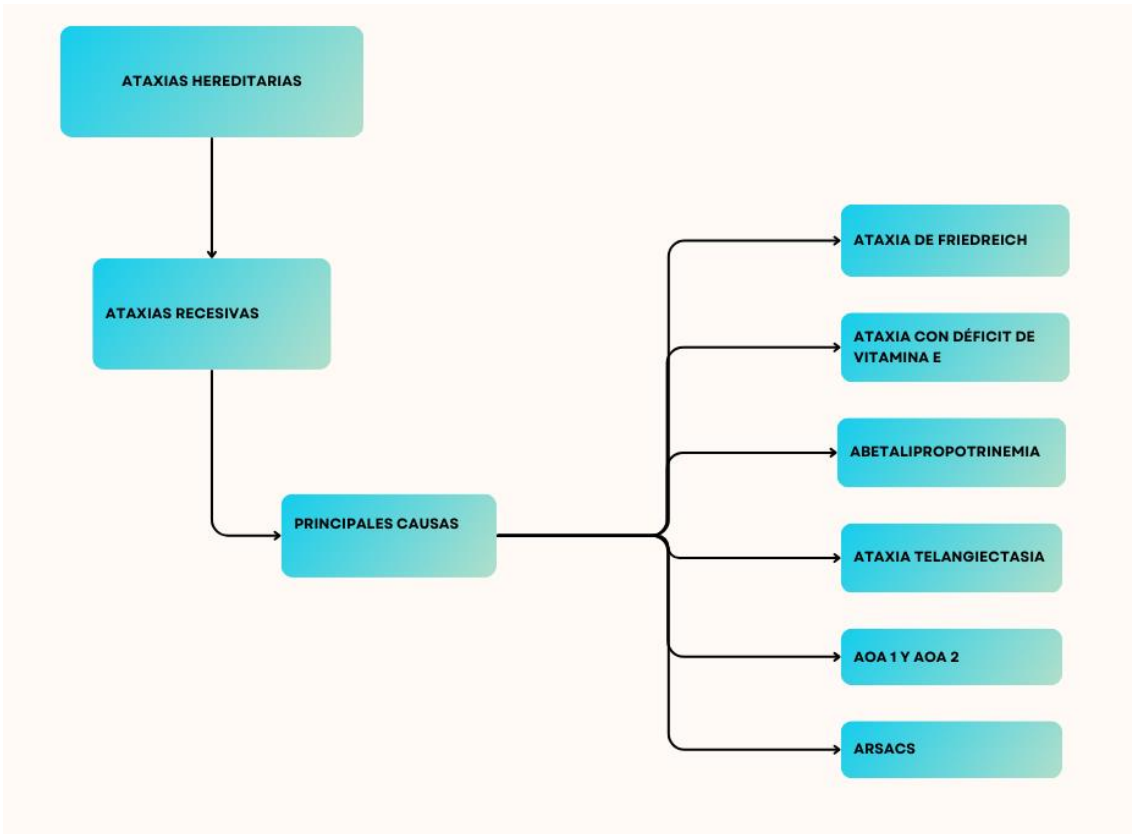
El grupo de las AH engloba una enorme cantidad de patologías con puntos en común, pero muy diversas presentaciones. El equipo Asistencial de estos pacientes debe tener a su disposición un abanico de especialistas amplio, para su derivación y discusión del caso, ya que no existe ningún sistema (neurológico o extraneurológico) que pueda asegurarse como exento de poder ser comprometido por estas patologías.

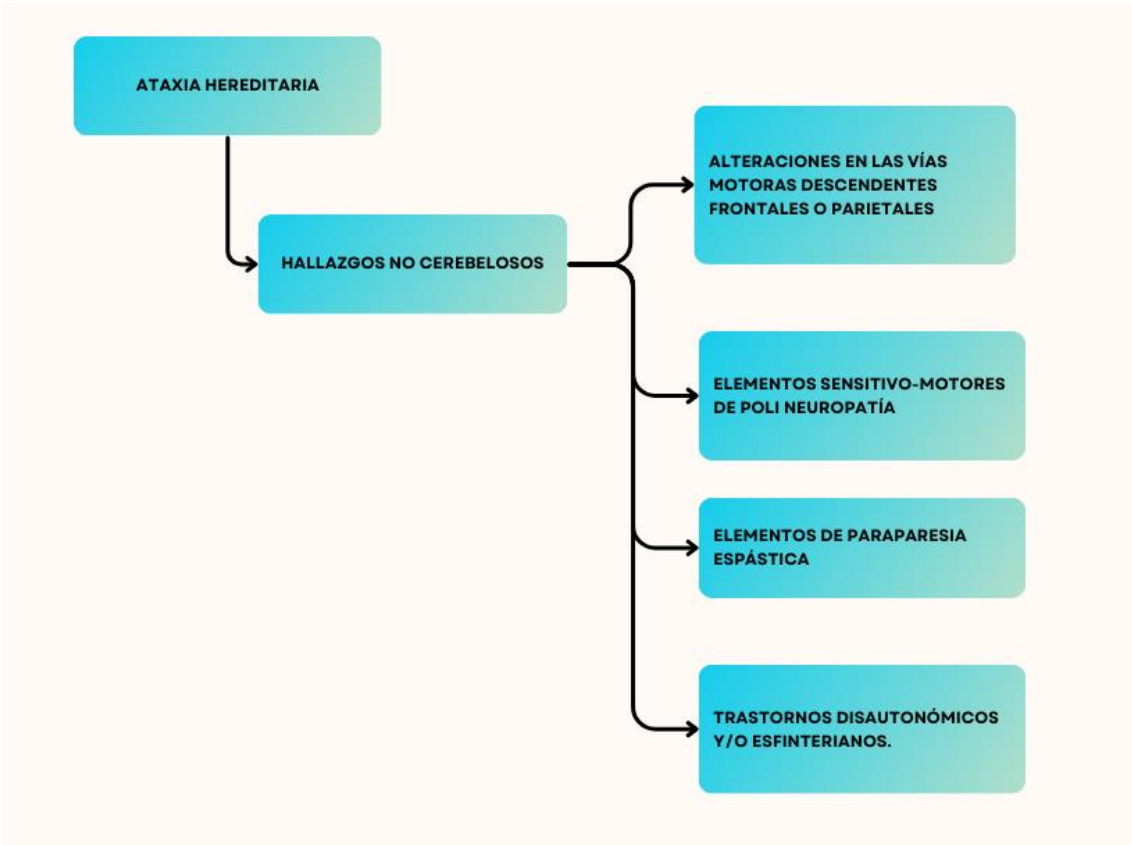
Estos pacientes cuando requieren internación, la misma se realiza en su Prestador Integral de Salud.

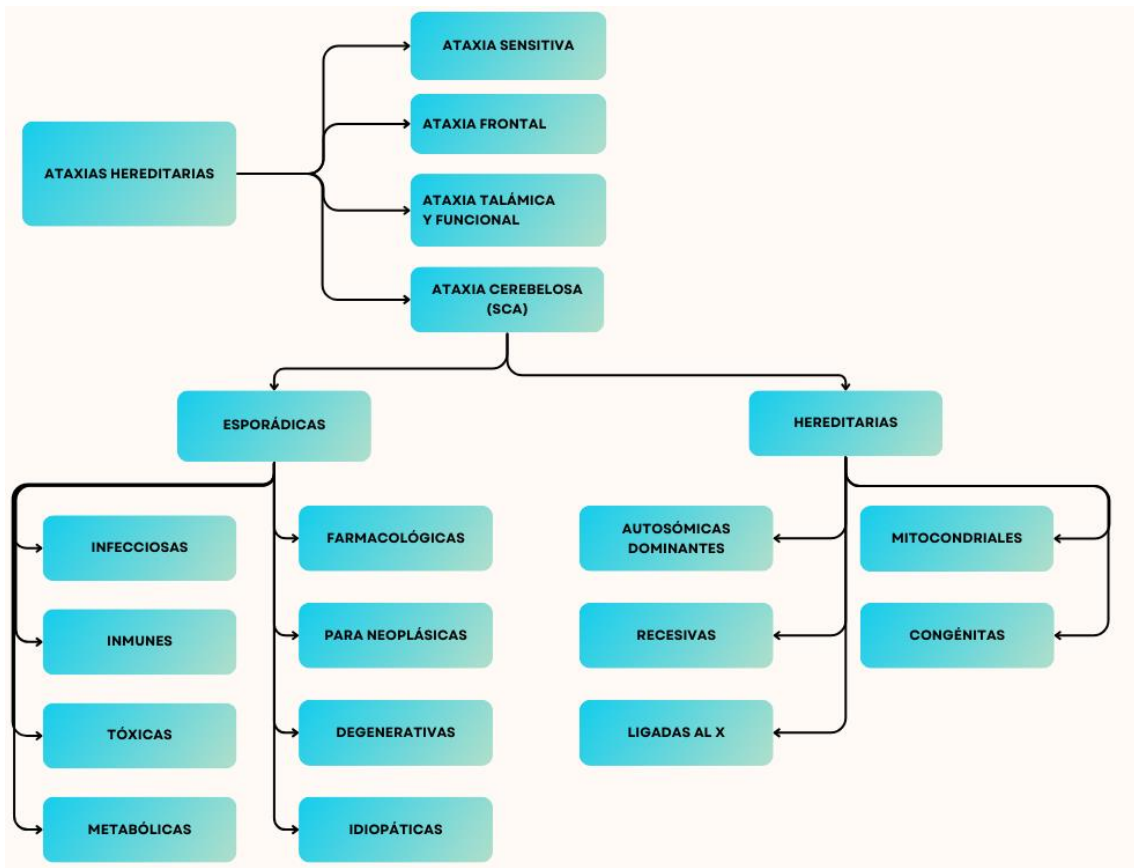
Flujograma











Bibliografía

- Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, Saluto A, Castucci A, Michielotto C, Fetoni V, Mariotti C, Migone N, Di Donato S, Taroni F. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch Neurol*. 2004; 61:727-33. [[PubMed](#)]
- Burnett JR, Hooper AJ. Vitamin E and oxidative stress in abetalipoproteinemia and familial hypobetalipoproteinemia. *Free Radic Biol Med*. 2015; 88:59-62. [[PubMed](#)]
- Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, Humphrey J, Jaunmuktane Z, Sivakumar P, Polke J, Ilyas M, Tribollet E, Tomaselli PJ, Devigili G, Callegari I, Versino M, Salpietro V, Efthymiou S, Kaski D, Wood NW, Andrade NS, Buglo E, Rebelo A, Rossor AM, Bronstein A, Fratta P, Marques WJ, Züchner S, Reilly MM, Houlden H. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet*. 2019; 51:649-58. [PMC free article] [[PubMed](#)]
- Dryer SE, Lhuillier L, Cameron JS, Martin-Caraballo M. Expression of K(Ca) channels in identified populations of developing vertebrate neurons: role of neurotrophic factors and activity. *J Physiol Paris*. 2003; 97:49-58. [[PubMed](#)]
- Dürr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*. 2010; 9:885-94. [[PubMed](#)]
- Galatolo D, Tessa A, Filla A, Santorelli FM. Clinical application of next generation sequencing in hereditary spinocerebellar ataxia: increasing the diagnostic yield and broadening the ataxia-spasticity spectrum. A retrospective analysis. *Neurogenetics*. 2018; 19:1-8. [[PubMed](#)]
- Hoche F, Guell X, Vangel MG, Sherman JC, Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain*. 2018; 141:248-70. [PMC free article] [[PubMed](#)]
- Jiang H, Tang BS, Xu B, Zhao GH, Shen L, Tang JG, Li QH, Xia K. Frequency analysis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias in mainland Chinese patients and clinical and molecular characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Chin Med J (Engl)*. 2005; 118:837-43. [[PubMed](#)]
- Jiang H, Wang J, Du, J, Duan R, Li J, Tang B. Progress in treating hereditary ataxia in mainland China. In: Sanders S, Zhang Z, Tang V, eds. *Pathways to Cures: Neurodegenerative Diseases in China*. Washington, DC: Science/AAAS; 2013:32-4.
- Jónsson H, Sulem P, Kehr B, Kristmundsdóttir S, Zink F, Hjartarson E, Hardarson MT, Hjorleifsson KE, Eggertsson HP, Gudjonsson SA, Ward LD, Arnadóttir GA, Helgason EA, Helgason H, Gylfason A, Jonasdóttir A, Jonasdóttir A, Rafnar T, Frigge M, Stacey SN, Th Magnusson O, Thorsteinsdóttir U, Masson G, Kong A, Halldorsson BV, Helgason A, Gudbjartsson DF, Stefansson K. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. *Nature*. 2017; 549:519-22. [[PubMed](#)]
- Martineau L, Noreau A, Dupré N. Therapies for ataxias. *Curr Treat Options Neurol*. 2014; 16:300. [[PubMed](#)]
- Maruyama H, Izumi Y, Morino H, Oda M, Toji H, Nakamura S, Kawakami H. Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J Med Genet*. 2002; 114:578-83. [[PubMed](#)]
- Matsukawa T, Porto KJL, Mitsui J, Chikada A, Ishiura H, Takahashi Y, Nakamoto FK, Seki T, Shiio Y, Toda T, Tsuji S. Clinical and genetic features of multiplex families with multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Cerebellum*. 2022. Epub ahead of print. [[PubMed](#)]
- Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ, Bird TD, Gomez CM, Barkhaus PE, Blindauer KA, Labuda M, Pandolfo M, Koob MD, Ranum LP. Incidence of dominant

- spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology*. 1998; 51:1666-71. [PubMed]
- Ngo KJ, Poke G, Neas K, Fogel BL. Spinocerebellar ataxia type 29 in a family of Māori descent. *Cerebellum Ataxias*. 2019;6:14. [PMC free article] [PubMed]
 - Ranum LP, Moseley ML, Leppert MF, et al. Massive CTG expansions and deletions may reduce penetrance of spinocerebellar ataxia type 8. *Am J Hum Genet*. 1999; 65: A466.
 - Ruffieux N, Colombo F, Gentaz E, Annoni J-M, Chouiter L, Roulin Hefti S, Ruffieux A, Bihl T. Successful neuropsychological rehabilitation in a patient with cerebellar cognitive affective syndrome. *Appl Neuropsychol Child*. 2017; 6:180-8. [PubMed]
 - Saleem Q, Choudhry S, Mukerji M, Bashyam L, Padma MV, Chakravarthy A, Maheshwari MC, Jain S, Brahmachari SK. Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. *Hum Genet*. 2000; 106:179-87. [PubMed]
 - Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006; 66:1717-20. [PubMed]
 - Schöls L, Amoiridis G, Buttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol*. 1997; 42:924-32. [PubMed]
 - Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004; 3:291-304. [PubMed]
 - Shimizu Y, Yoshida K, Okano T, Ohara S, Hashimoto T, Fukushima Y, Ikeda S. Regional features of autosomal-dominant cerebellar ataxia in Nagano: clinical and molecular genetic analysis of 86 families. *J Hum Genet*. 2004; 49:610-six. [PubMed]
 - Silveira I, Miranda C, Guimaraes L, Moreira MC, Alonso I, Mendonca P, Ferro A, Pinto-Basto J, Coelho J, Ferreirinha F, Poirier J, Parreira E, Vale J, Janeiro C, Barbot C, Tuna A, Barros J, Koide R, Tsuji S, Holmes SE, Margolis RL, Jardim L, Pandolfo M, Coutinho P, Sequeiros J. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)_n allele at the SCA17 locus. *Arch Neurol*. 2002; 59:623-9. [PubMed]
 - Storey E, du Sart D, Shaw JH, Lorentzos P, Kelly L, McKinley Gardner RJ, Forrest SM, Biros I, Nicholson GA. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Australian patients with spinocerebellar ataxia. *Am J Med Genet*. 2000; 95:351-7. [PubMed]
 - Synofzik M, Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord*. 2017; 32:332-45. [PMC free article] [PubMed]
 - Tang B, Liu C, Shen L, Dai H, Pan Q, Jing L, Ouyang S, Xia J. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol*. 2000; 57:540-4. [PubMed]

Modificaciones

Versión	Fecha	Modificación
001	04/2024	Versión inicial

Firmas

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Ferraz, Sue (Médico Genetista)	Lic. Enf. Ana Saulis	Dra. Ana Papuy(BPS)
González, Paola (Licenciada en Enfermería)	Dra. Camila Volij IECS	Dra. Analía López (IECS)
Gueçaimburu, Rosario (Médica Genetista)	Lic. Enf. María Celeste Rivas IECS	
Sommaruga, Nicolás (Médico Neurólogo)	Dra. Diana Fariña	