

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE  
MESTRADO PROFISSIONAL EM NEUROGENÉTICA

**ATAXIA DE FRIEDREICH: DA SUSPEITA CLÍNICA  
AO DIAGNÓSTICO DEFINITIVO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

HELENA FUSSIGER

Porto Alegre, Brasil, 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE  
MESTRADO PROFISSIONAL EM NEUROGENÉTICA

# **ATAXIA DE FRIEDREICH: DA SUSPEITA CLÍNICA AO DIAGNÓSTICO DEFINITIVO**

CAAE 79117317.2.0000.5327

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

HELENA FUSSIGER

**Orientador: Prof<sup>a</sup> Laura Bannach Jardim**

“A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.”

Porto Alegre, Brasil, 2018.

#### CIP - Catalogação na Publicação

Fussiger, Helena

Ataxia de Friedreich: da suspeita clínica ao diagnóstico definitivo / Helena Fussiger. -- 2017.  
64 f.

Orientadora: Laura Bannach Jardim.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Ataxia Recessiva. I. Jardim, Laura Bannach, orient. II. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

06/ 12 / 2017

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr Jonas Alexa Morales Saute  
Departamento de Medicina Interna/PPGCM  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra Têmis Maria Felix  
Departamento de Genética/PPGSCA  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Marcondes França Júnior  
Departamento de Neurologia da Faculdade Ciências Médicas  
Universidade Estadual de Campinas

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a Prof. Dra. Laura Bannach Jardim pelos ensinamentos sobre neurogenética e pela fundamental orientação neste projeto.

Aos membros da banca examinadora deste trabalho, Prof. Dr. Jonas Alex Morales Saute, Prof. Dra. Têmis Maria Felix e Prof. Dr. Marcondes Cavalcante França Júnior.

Aos médicos contratados do Serviço de Genética Médica do HCPA pela preceptoria clínica, Maria Teresa Sanseverino, Cristina Netto, Carolina F. M. Souza, Júlio Cesar Leite e Filippo Vairo.

Aos residentes e amigos do SGM-HCPA, Ana Paula Kurz de Boer, Bibiana Mello de Oliveira, Felipe Kahl, Daniele Konzen, Kalina Lopes Carneiro, Ana Karolina Maia de Andrade. Renata Tenório, Karina Donis e Manuela Baldo. Também aos colegas de Mestrado e dos seminários das poliglutaminopatias e aos funcionários do SGM-HCPA.

Aos amigos e colegas neurologistas que me acompanharam pelo caminho, Viviane Maria Vedana, Rafael do Amaral Cristovam e William Alves Martins.

Agradecimento especial a minha família, minha mãe Neli Correa da Silva Fussiger, meu pai Luro Fussiger, minha irmã Stefânia Fussiger Buchaul, meu sobrinho Elias Fussiger Buchaul e meu cunhado Awire Buchaul.

Agradeço também meu companheiro Pedro Henrique Rigotti Soares pelo apoio indispensável e definitivo durante esse projeto.

## RESUMO

As ataxias recessivas são um grupo heterogêneo de doenças, mais frequentemente com idade de início precoce (antes dos 30 anos), neuropatia sensitivo-motora periférica e envolvimento extraneurológico, mas também com quadro puro de ataxia e início tardio. A mais conhecida e comum delas é a ataxia de Friedreich (FRDA), motivo do presente trabalho. A FRDA é causada pela perda de função da frataxina, proteína transcrita pelo gene *FXN*. A mutação causal mais comum corresponde a uma expansão GAA no primeiro íntron desse gene. O quadro clínico clássico caracteriza-se por ataxia, arreflexia e sinal de Babinski, iniciando antes da puberdade. Também podem ocorrer alterações ósseas, Diabetes Mellitus e cardiomiopatia. Após o advento dos testes genéticos, viu-se que existem casos FRDA que iniciam após os 25 anos, chamados de *late onset* (LOFA), e mesmo após os 40 anos (*very late onset* ou VLOFA), e casos FRDA com reflexos tendinosos mantidos ou até mesmo com espasticidade (FARR). Embora a FRDA seja a ataxia recessiva mais comum no mundo, pouco se sabe sobre a sua ocorrência no Brasil. Os objetivos do presente estudo foram descrever as manifestações da ataxia de Friedreich entre os pacientes do Rio Grande do Sul e ajudar a esclarecer critérios de seu sucesso diagnóstico, e estimar a prevalência mínima da FRDA no Rio Grande do Sul em 2017. **Métodos:** foi realizado estudo transversal onde todos os casos de pacientes que realizaram análise molecular para FRDA que não apresentassem critérios de exclusão (certas características jamais presentes no FRDA e presença de outros diagnósticos explicativos, descritos no texto) foram avaliados, por meio de revisão retrospectiva de seus prontuários. As seguintes variáveis foram buscadas: história familiar de recorrência, consanguinidade, gênero, primeiro sintoma, idade de início, ano do diagnóstico molecular, duração da doença, subtipo fenotípico, achados de neuroimagem, presença de cardiopatia e Diabetes Mellitus. Os sujeitos foram classificados em quatro grupos: fenótipo 1, ou FRDA parcial - se apresentassem ao menos dois dos achados da tríade clássica (ataxia, arreflexia e sinal de Babinski) e menos de 10 de evolução; com qualquer idade de início; fenótipo 2, clássico, com início antes dos 25 anos; fenótipo 3, se aparentassem

ser LOFA ou FARR; e fenótipo 0, se não se incluísem em nenhuma das categorias acima. Para a estimativa da prevalência mínima, ligações telefônicas para todos os sujeitos foram feitas e todos os vivos (de fato ou muito provavelmente) ao final do estudo (setembro de 2017) foram somados. Esse numerador foi então comparado ao da população do Rio Grande do Sul ao final do período (o denominador). **Resultados:** 211 pessoas de 197 famílias realizaram análise molecular para FRDA desde 1997; 27 dos 197 casos-índices (13,7%) foram diagnosticados como afetados por FRDA. Se forem considerados apenas os casos índice com ataxia de marcha (156 sujeitos), este percentual chega a 17,3%. Vinte e seis eram homozigotos para expansões GAA (98% dos alelos mutantes). A grande maioria apresentava o quadro típico. Os achados extraneurológicos foram mais comuns nos FRDA do que nos demais atáxicos (apesar de também encontrados nos outros casos em menor proporção), enquanto que sinais e sintomas neurológicos atípicos foram virtualmente inexistentes nos FRDA. Não houve variabilidade fenotípica intrafamiliar na FRDA, nem diferenças entre os fenótipos em relação à presença de DM e cardiopatia ou à duração da doença. O rendimento diagnóstico reduziu-se a partir de 2010, quando mais sujeitos sem qualquer manifestação característica da FRDA (os com fenótipo 0) passaram a ser investigados. O levantamento realizado sobre os FRDA vivos em 2017 correspondeu a uma prevalência mínima estimada de 0.20:100.000 habitantes no RS.

**Discussão:** A frequência da FRDA entre as AR/E foi menor do que a encontrada em países da Europa Ocidental, mas maior do que a encontrada em estudos latino-americanos realizados no México e em Cuba. Também a prevalência mínima estimada foi menor do que a encontrada entre europeus. É difícil se inferir a partir do nosso levantamento se esses dados refletem ou não nossa mistura étnica. As características clínicas dos FRDA foram semelhantes às descritas em estudos realizados no hemisfério norte. O baixo rendimento diagnóstico foi em alguma medida associado a critérios de indicação relaxados e que incluíram sujeitos sem suspeita clínica, em especial nos últimos anos. Apesar disso, a baixa frequência de FRDA entre os atáxicos AR/E entre nós levanta a preocupação sobre protocolos diagnósticos locais e sobre o

que eles devam incluir. Finalmente, recomendamos que a investigação da FRDA seja postergada nos casos com achados raros (como a atrofia cerebelar) ou ausentes na FRDA, e nos casos sem qualquer um dos elementos da tríade clássica.

**Descritores:** Ataxia de Friedreich, Manifestações Clínicas, Prevalência Mínima

## ABSTRACT

Recessive ataxias are a heterogeneous group of diseases, more frequently with early age of onset (before 30 years), peripheral motor and sensory polyneuropathy and extraneurological involvement, but also with cases of pure ataxia e late onset.. The most known and common is Friedreich ataxia (FRDA). FRDA is caused by the loss of function of frataxin, a protein coded by the gene *FXN*. The most common causal mutation is a GAA expansion in the first intron of this gene. The typical clinical condition is characterized for ataxia, areflexia and Babinski sign, beginning before puberty. Bone deformities, cardiomyopathy and Diabetes Mellitus can also occur. After the advent of genetic tests, other FRDA phenotypes were observed: beginning after 25 years of age, called late onset (LOFA), or even after 40 years (very late onset – vLOFA), and with retain reflexes (FARR). Although FRDA is considered to be the most common recessive ataxia worldwide, little is known about its occurrence in Brazil. The objectives of the present study were to describe FRDA manifestations among the carriers in Rio Grande do Sul (RS) and to help clarify the reasons for its diagnostic success and estimate the minimal prevalence of FRDA in Rio Grande do Sul in 2017. **Methods:** a cross-sectional study was made where all the cases of patients who investigated for FRDA in our institution who didn't met the exclusion criteria (certain features never described in FRDA and presence of other explanatory diagnosis) were analysed by medical record retrospective review. The following variables were searched: heritage pattern, gender, first symptom, age of onset, year of molecular diagnosis, disease duration, phenotypic subtype, neuroimaging findings, presence of cardiomyopathy and DM. The subjects were classified in four groups: phenotype 1, or partial FRDA – if at least two features of classical triad being and less than 10 years of evolution; phenotype 2, typical, beginning before 25 years; phenotype 3, if phenotypes LOFA or FARR; and phenotype 0 if not included on none of the later categories. To estimate the minimal prevalence, phone calls were made to all subjects and all the alive (in fact or probably) by the end of the study (september 2017) were summed up. This numerator was then compared to the

population of RS in the end of the period (denominator). **Results:** 211 people of 197 families performed the molecular analysis for FRDA since 1997; 27 of the 197 index cases (13,7%) were diagnosed as affected by FRDA. Twenty six were homozygous for the GAA expansion (98% of the mutante alleles). The majority presented the typical picture. The extraneurological findings were more common in FRDA patients than in the other ataxics (even though they could also be found on them), while the atypical neurologic findings were virtually absent in FRDA group. There was no intrafamilial variability or differences between the phenotypes and the presence of DM, cardiomyopathy and disease duration. The diagnostic yield was reduced after 2010, when more ataxic subjects without a suggestive phenotype of FRDA (the phenotype 0) started to be investigated. Minimal estimated prevalence by September 2017 was of 0,20:100.000 inhabitants in RS. **Discussion:** the frequency of FRDA between AR/E was lower than the figures found in countries from western Europe, but higher than those found in Mexico and Cuba. In accordance, minimal prevalence was also lower than those found among Europeans. If these findings reflect or not our ethnic admixture, remains to be established. The features of FRDA were similar to those described in studies performed on the North Hemisphere. The low diagnostic yield was somehow associated to relaxation of criteria to ask the test for FRDA in the last years. Besides that, the low FRDA frequency among us rises some concern about local diagnostic protocols and about what they should include. Finally, we recommend that FRDA investigation should be postponed in the cases with rare findings (like cerebellar atrophy), findings unrelated to FRDA, or without the other elements found in the classical triad or in FARR

**Descriptors:** Friedreich Ataxia, Clinical Manifestations, Minimal Prevalence

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**Figura 1** – número de diagnósticos de FRDA por ano: pag. 22

**Figura 2** – subtipos fenotípicos de acordo com o ano do pedido molecular: pag. 27

**Figura 3** – mapa mundial mostrando as prevalências publicadas de FRDA: pag. 40

**Figura 4** – protocolo assistencial para solicitação de exame molecular para FRDA: pag. 43

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1** – proporção de diagnósticos de FRDA de acordo com a classe fenotípica: pag. 23

**Tabela 2** – diferenças entre os grupos em relação à idade de início da ataxia, idade de início do primeiro sintoma e duração de doença: pag. 24

**Tabela 3** – primeiro sintoma entre os pacientes FRDA e não FRDA: pag. 25

**Tabela 4** – taxa de diagnóstico de FRDA antes e depois de 2010: pag. 26

**Tabela 5** – proporções de fenótipos recrutados antes e depois de 2010: pag. 28

**Tabela 6** – diferenças de idade de início do primeiro sintoma e ataxia e duração de doença entre os pacientes FRDA com e sem DM: pag. 29

**Tabela 7** - diferenças de idade de início do primeiro sintoma e ataxia e duração de doença entre os pacientes FRDA com e sem anomalias cardíacas: pag. 29

**Tabela 8** – diferenças de idade de início do primeiro sintoma e ataxia e duração de doença entre os fenótipos: pag. 30

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AR/E:** ataxias recessivas/espóricas

**DM:** Diabetes Mellitus

**FRDA:** ataxia de Friedreich

**GAAexp:** expansões GAA

## Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	0
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	1
2.1 DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS MOLECULARES DA FRDA .....	1
2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: SUBTIPO CLÁSSICO .....	6
2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: SUBTIPOS ATÍPICOS .....	7
2.4 ACHADOS EM NEUROIMAGEM.....	8
2.5 SUCESSOS DIAGNÓSTICOS ENTRE SÉRIES DE CASOS INVESTIGADOS .....	9
2.6 HISTÓRIA NATURAL DA FRDA .....	10
2.7 TRATAMENTO.....	11
3. JUSTIFICATIVA .....	12
4. OBJETIVOS.....	14
5. METODOLOGIA.....	15
5.1 PARA O OBJETIVO GERAL 1: DESCREVER AS MANIFESTAÇÕES DA ATAXIA DE FRIEDREICH ENTRE OS PACIENTES LOCALIZADOS NO RIO GRANDE DO SUL E AJUDAR A ESCLARECER CRITÉRIOS DE SEU SUCESSO DIAGNÓSTICO.....	15
5.1.1 Delineamento e população.....	15
5.1.2 Procedimentos clínicos .....	16
5.1.3 Análise.....	17
5.2 PARA O OBJETIVO 2: ESTIMAR A PREVALÊNCIA MÍNIMA DA FRDA NO RIO GRANDE DO SUL A PARTIR DOS CASOS IDENTIFICADOS E VIVOS EM 2017. ....	17
5.2.1 Delineamento e população.....	17
5.3 ASPECTOS ÉTICOS .....	18
6. RESULTADOS .....	19
6.1 DIFERENÇAS ENTRE OS GRUPOS COM E SEM FRDA. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E RENDIMENTO DIAGNÓSTICO.....	21
6.2 OS CASOS E AS IRMANDADES FRDA.....	27
6.3 PREVALÊNCIA MÍNIMA DA FRDA NO RS .....	31
6.4 DISCUSSÃO .....	32
6.4.1 Proporção de diagnósticos positivos .....	33
6.4.2 Proporção de mutações encontradas entre os FRDA .....	34
6.4.3 Proporção dos fenótipos e características clínicas encontrados na FRDA versus a literatura.....	35
6.4.4 Heterogeneidade intrafamiliar .....	37
6.4.5 Achados extraneurológicos.....	37
6.4.6 Achados de neuroimagem.....	38
6.4.7 A prevalência de FRDA no RS .....	39
7. CONCLUSÕES .....	41
8. PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA SOLICITAÇÃO DO EXAME MOLECULAR PARA FRDA.....	43
9. REFERÊNCIAS .....	44
ANEXOS.....	49

## 1. INTRODUÇÃO

O termo ataxia significa falta de ordem. Na Medicina, é definida como síndrome clínica de desequilíbrio e incoordenação que pode ser de causa sensitiva, vestibular e/ou cerebelar. Outros achados clínicos incluem dismetria de quatro membros, disdiadococinesia, disartria e alterações de acompanhamento ocular.

As causas podem ser adquiridas ou hereditárias, sendo que as últimas, com raras exceções, são lentamente progressivas e não remittentes. Estas podem ser de herança autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X ou mitocondrial.

As ataxias recessivas são um grupo heterogêneo de doenças, mais frequentemente com idade de início precoce (antes dos 30 anos), neuropatia sensitivo-motora periférica e envolvimento extraneurológico (ANHEIM *et al*, 2012). No entanto, apenas estas características não são suficientes para diferenciar esse grupo de doenças, visto que, mesmo o subtipo mais comum, a ataxia de Friedreich, pode iniciar até a sétima década de vida. Além disso, tanto quadros de ataxia cerebelar pura quanto com vários outros sinais e sintomas neurológicos podem também ocorrer, tais como coreia, distonia, piramidalismo, epilepsia, déficit e/ou deterioração cognitiva e outras anormalidades oculomotoras (HOU *et al*, 2003).

Entre as ataxias recessivas, estão a ataxia telangiectasia, as ataxias com oculoapraxia AOA 1, AOA2, AOA3 e AOA4, ataxia por deficiência de vitamina E (AVED), abetalipoproteinemia, ataxia espástica autossômica recessiva de Charlevoix-Saguenay, síndrome de Marinesco-Sjögren, entre outras. A mais conhecida e comum delas é a ataxia de Friedreich, motivo do presente texto.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS MOLECULARES DA FRDA

Entre 1863 e 1877, Nikolaus Friedreich publicou uma série de artigos descrevendo, pela primeira vez, a atrofia degenerativa das colunas medulares posteriores, caracterizada por ataxia, arreflexia e presença de sinal de Babinski, que posteriormente ganhou o epônimo de ataxia de Friedreich (FRDA) (FRIEDREICH, 1863 e 1877). No entanto, desde esse primeiro relato, vários outros sinais e sintomas foram também associados à enfermidade, caracterizando um acometimento multissistêmico, e não apenas neurológico (WIEDMANN *et al*, 2013; CNOP *et al*, 2013).

As primeiras publicações de dados epidemiológicos já estimavam uma prevalência da doença entre 1 e 4,7:100.000 habitantes (HANHARD, 1995; POLO *et al*, 1991; SKRE, 1975; LEONE *et al*, 1990). No entanto, alguns desses estudos fizeram a estimativa de forma indireta, através de estudos de consanguinidade populacionais (LÓPEZ-ARLANDIS *et al*, 1995).

Assim, os dados foram calculados para populações europeias, com as maiores frações presentes em países como Alemanha, França e Espanha (ANHEIM *et al*, 2010; MAYO CABRERO *et al*, 2000; SCHULZ *et al*, 2009), e com alguns *clusters* como em Quebec, Chipre e na ilha grega de Aegean (BOUCHARD *et al*, 1979; DEAN *et al*, 1988; e KOUTSIS *et al* 2014). Porém, mesmo na própria Europa Ocidental, existem localidades com uma prevalência mais baixa quando comparada a de seus países próximos: Finlândia, com 0,13:100.000 (JUVONEN *et al*, 2002); Suécia, com 0,23:100.000 (JONASSON *et al*, 2000); Pádua, na Itália, com 0,6:100.000 (ZORTEA *et al*, 2004); Noruega, com 0,56:100.000 (WEDDING *et al*, 2005); e na maior parte da Grécia, com 0,9:100.000 (KOUTSIS *et al*, 2014).

Antes da descoberta da mutação causal da FRDA, alguns estudos japoneses relatavam ser ela responsável por até a 6% dos casos de ataxias com degeneração espinocerebelar

(KONDO e HIROTA, 1980). Após a identificação molecular viu-se que essa forma de ataxia é extremamente rara tanto nessa população quanto na dos chineses (SASAKI *et al*, 1999 e ZENG *et al*, 2015).

Poucos estudos foram realizados na América Latina para estimar a prevalência de FRDA no continente. Mesmo no Brasil, apesar de haver publicações referentes a características da doença, não há estudos com dados de prevalência.

Como já referido, um estudo cubano estimou uma prevalência de 0,045:100.000 em sua população (MARIÑO *et al*, 2010). Além desse, o mais robusto estudo realizado foi no México, por Gómez *et al*, em 2004, em que foi encontrada uma prevalência oito vezes menor nos mexicanos mestiços (GÓMEZ *et al*, 2004).

Em 1989, o locus da FRDA foi localizado no cromossomo 9q13-q21.1 (CHAMBERLAIN *et al*, 1989). Após 7 anos, Campuzano *et al* restringiram o local de investigação e encontraram um gene, chamado na época de X25, que codificava uma proteína de 210 aminoácidos, a frataxina. Através de análise por *Northern Blot*, viu-se que a expressão tecidual desse gene (hoje chamado de *FXN*) mostrou-se maior no coração, pâncreas, fígado, músculo esquelético; e, em menor grau, no sistema nervoso: maior na medula, após cerebelo e diminuta no córtex cerebral (CAMPUZANO *et al*, 1996).

Após hibridização do DNA dos pacientes com FRDA, através da digestão por Eco-RI, identificou-se que o fragmento contendo o éxon 1 era em média 2,5kb maior que em indivíduos normais e que portadores eram heterozigotos para esse fragmento. Por meio de análise sequencial, revelou-se que uma sequência repetitiva GAA (GAAexp) intrônica estava expandida, variando entre 200 e mais 900 unidades, em 98% dos cromossomos dos pacientes, sem estar presente nos controles (CAMPUZANO *et al*, 1996).

Logo após a descrição da mutação, o tamanho das repetições GAA foi avaliado em 300 cromossomos normais: 86% continham de 6 a 10 repetições de trinucleotídeos (chamados de

normais curtos) e 13% tinham entre 12 e 36 (normais longos), sendo que a maioria dos com mais de 27 repetições tinham interrupções GAGGAA (MONTERMINI *et al*, 1997). Uma hiperexpansão a partir de um alelo normal longo, de 34 repetições GAA e sem interrupções, foi mostrada neste e também em outros estudos, mostrando evidência de instabilidade meiótica (DE MICHELLE *et al*, 1998).

A expressão tecidual da proteína frataxina em pacientes com FRDA foi estudada primeiramente através de análise por PCR semi-quantitativo (no mesmo estudo de Campuzano que descreveu a mutação), ensaio por *RNase protection* (COSSÉE *et al*, 1997), mostrando-se reduzida. Também em 1997, um estudo que utilizou anticorpos contra frataxina confirmou que a proteína estava reduzida ou até ausente nos músculos esquelético, córtex cerebral e cerebelar (CAMPUZANO *et al*, 1997). Desde então, se inferiu que a presença da GAAexp estaria associada a uma redução da expressão da proteína e à perda da sua função.

Um consenso entre investigadores concluiu que alelos normais contêm de 5-33 repetições, alelos pré-mutados e de penetrância completa contêm 34-65 e de 66 a aproximadamente 1700 GAAexp, respectivamente (BIDICHANDANI e DELATYCKI, 2014). Como a FRDA é doença autossômica recessiva, os afetados apresentam mutações (mais frequentemente GAAexp) nos seus dois alelos. Nos mesmos, o tamanho da menor GAAexp é relacionada inversamente com a idade de início da doença e diretamente com sua gravidade (DÜRR *et al*, 1996). No entanto, o tamanho da expansão explica somente 50% da idade de início, de maneira que a transcrição proteica pode estar relacionada a mecanismos epigenéticos, como através da hipermetilação, desacetilação e formação de heterocromatina (AL-MAHDAWI *et. al*, 2008).

Em 4% dos casos, os pacientes podem ser heterozigotos compostos, demonstrando que raras mutações de ponto, como *nonsense*, *missense*, *frameshift* e de *splicing* alternativo, associam-se à perda de função do *FXN* (PANDOLFO, 2006).

Após a descoberta dessa alteração genética, começou a busca pelo entendimento da fisiopatogenia da doença, através de estudos que procuravam elucidar a função da proteína frataxina. Antes mesmo da descrição da mutação, já havia o conhecimento de que o miocárdio de pacientes com FRDA apresentava acúmulo de ferro (SANCHEZ-CASIS *et al*, 1976).

Vários estudos chegaram à conclusão de que a frataxina é produzida no citosol e é posteriormente importada para a mitocôndria, onde é processada em isoformas menores, com características que diferem em alguns aspectos: expressão tecidual, propriedades de ligação ao ferro e proteínas de suporte e ativação enzimática (CONDO *et al.*, 2007; GAKH *et al.*, 2010; SCHMUCKER *et al.*, 2008).

Em 1997, Babcock *et al* publicaram um estudo sobre a função de um gene da levedura *Saccharomyces cerevisiae*, YFH1, que codifica uma proteína altamente semelhante à frataxina humana. Esta foi localizada na membrana mitocondrial (CAMPUZANO *et al*, 1997), com um papel na homeostase do ferro e cadeia respiratória. Achados vistos em biópsias do endomiocárdio ventricular direito de dois pacientes com diagnóstico molecular de FRDA, não relacionados, levaram à conclusão de que a mutação no gene da frataxina causa uma deficiência múltipla de enzimas da cadeia respiratória dependentes de cofatores Fe-S e uma redução da atividade da aconitase, enzima envolvida no ciclo de Krebs convertendo citrato em isocitrato (ROTIG *et al*, 1997).

Estes *clusters* Fe-S (ISF), que atuam como cofatores inorgânicos de proteínas, são sintetizados nas mitocôndrias (LILL, 2009). Após o influxo mitocondrial de ferro, ocorre a biogênese destes clusters e sua posterior ligação a apoproteínas. Esse processo demanda uma complexa maquinaria que se inicia com a síntese de novo do [2Fe-2S] *cluster* em uma proteína de suporte, através da doação de enxofre pela enzima cisteína-disulfirase, transferência de elétrons pela cadeia NAD(P)H-ferrodoxina redutase-ferrodoxina e doação de ferro, realizada pela frataxina, que também é a reguladora desse passo.

Após, através da ação de chaperonas (Hsp70), o cluster é liberado da proteína de suporte e finalmente ligado a apoproteínas (LILL, 2012). Tal processo é considerado vital para os eucariotos, pois esta maquinaria mitocondrial, além do papel para o funcionamento da própria organela, é indispensável para a maturação de proteínas ISF que ocorre no citosol e no núcleo, de maneira que acaba por estar envolvida em praticamente todas as áreas da biologia celular (SHARMA *et al*, 2010).

Entre as principais funções das proteínas ISF encontram-se a transferência de elétrons, necessária em reações biológicas como nos complexos de respiração mitocondrial I-III, a catálise enzimática, como na função da aconitase mitocondrial, e a regulação da expressão gênica para homeostase do ferro ao agir como sensores ambientais e intracelulares (LILL, 2009).

Dessa forma, a frataxina é relacionada à produção mitocondrial de proteínas ISF, à regulação da ativação da aconitase e ao controle das concentrações de ferro intracelulares, associando sua deficiência ao acúmulo mitocondrial de ferro e sua depleção citosólica (CHEN *et al*, 2004). Além dessas funções, a proteína também teria um papel na síntese do heme, ao entregar ferro para a ferroquelatase (VAUBEL e IZAYA, 2013), e na diminuição da sensibilidade celular ao estresse oxidativo (WONG, 1999): apesar da falta de ISF poder causar morte celular, seu acúmulo é citotóxico, em decorrência da geração espécies reativas de oxigênio (ROS).

Em decorrência disso, na deficiência de frataxina ocorre deslocamento do ferro celular e o aumento da sensibilidade ao estresse oxidativo, com conseqüente prejuízo na respiração mitocondrial e aumento do estresse oxidativo.

## 2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: SUBTIPO CLÁSSICO

As primeiras descrições clínicas, entre 1863 e 1877, caracterizavam a FRDA como se apresentando por um quadro de desequilíbrio, disartria, nistagmo, fraqueza em membros inferiores, incoordenação, alterações de sensibilidade, alterações cardíacas, perda de reflexos tendinosos profundos, cifoesciose e deformidades em pés, com idade de início na puberdade (FRIEDREICH, 1863-1877). Após essa primeira descrição, começaram a surgir vários relatos de casos diagnosticados como FRDA, sendo que alguns com sinais e sintomas não característicos da doença e que, olhando retrospectivamente, sugeriam outros diagnósticos, como doença de Charcot-Marie-Tooth ou outras neuropatias sensitivo-motoras hereditárias (HARDING, 1981).

Tendo em vista essas considerações, em 1976, Geoffroy *et al* avaliaram 50 pacientes com ataxia de Friedreich e propuseram critérios diagnósticos, divididos em obrigatórios (início dos sintomas antes do final da puberdade, ataxia de marcha progressiva, disartria, alterações de sensibilidade vibratória e cinético-postural, fraqueza muscular e arreflexia, ambas em membros inferiores), secundários (sinal de Babinski, pés cavos, escoliose e cardiomiopatia) e acessórios (redução de acuidade visual, nistagmo, parestesias, redução de acuidade auditiva, tremor essencial, vertigem, espasticidade, dor em membros inferiores e QI reduzido) (GEOFFROY *et al*, 1976).

Já em 1981, após avaliação de 115 pacientes, Harding concordou com a idade de início proposta por Geoffroy, mas constatou a existência de exceções. Também mostrou que alterações cardíacas e deformidades ósseas poderiam ser sintomas iniciais em alguns pacientes. Ataxia de marcha e de quatro membros e arreflexia em membros inferiores foram considerados mandatórios para o diagnóstico, e o sinal de Babinski, de grande importância. Esses eram achados iniciais da doença, ou seja, com menos de cinco anos de evolução. Ainda segundo a referida autora, disartria, alterações proprioceptivas e vibratórias e fraqueza muscular poderiam

não estar presentes no início da doença. Escoliose e cardiomiopatia foram vistas na maioria dos pacientes (dois terços), enquanto que amiotrofia, atrofia óptica, nistagmo, pés cavos e surdez eram menos comuns. Apenas 10% tiveram diagnóstico de Diabetes Mellitus neste estudo, (HARDING *et al*, 1981). No entanto, esta porcentagem varia muito, mesmo em publicações atuais, chegando até a 32 % (CNOP *et al*, 2013), provavelmente por diferentes técnicas diagnósticas. Embora proposto antes da descoberta do gene e da mutação causal, esse fenótipo segue sendo considerado como o quadro clínico clássico da FRDA até os dias de hoje (BIDICHANDANI e DELATYCKI, 2014).

### 2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: SUBTIPOS ATÍPICOS

Os estudos mencionados restringiram os critérios diagnósticos para FRDA, com a maioria dos casos publicados subsequentemente encaixando-se no fenótipo clássico. No entanto, após o advento dos testes genéticos, viu-se que existem casos FRDA que iniciam após os 25 anos, chamados de *late onset* (LOFA), e mesmo após os 40 anos (*very late onset* ou VLOFA), nos quais eventualmente tetraparesia espástica, sem ataxia, era a manifestação neurológica (TESSA *et al*, 2014).

Além desses, foram descritos casos FRDA com início antes dos 25 anos, mas com reflexos tendinosos mantidos ou até mesmo espasticidade (FARR). LOFA, VLOFA e FARR, porém, representam apenas ao redor de 15% do total dos casos FRDA, nas grandes séries de casos; são caracteristicamente considerados atípicos, apresentam uma menor frequência de sintomas extraneurológicos, além de uma progressão mais lenta (LECQOCET *et al*, 2016).

Existem também os casos FRDA de início precoce, quando o começo ocorre antes dos 10 anos de idade (HARDING, 1984). Esses casos estão relacionados com tamanhos maiores da menor GAA e maior gravidade (SCHÖLS, 1997). Quadros mais graves também foram descritos

em pacientes heterozigotos compostos para FRDA, com deleções exônicas no FXN: estes pacientes apresentavam um início precoce, com progressão mais rápida para cadeira de rodas e maior frequência de cardiomiopatia (ANHEIM *et al*, 2012).

De acordo com estudos que correlacionaram a apresentação clínica com as mutações de ponto nos pacientes heterozigotos compostos, a idade de início mostrou-se mais precoce nos casos em que a mutação de ponto causava uma produção quase nula de frataxina. O DM foi mais comum nos heterozigotos compostos, independentemente da produção da proteína, enquanto que a cardiopatia foi mais comum nos homozigotos (GALEA *et al*, 2015). Em contraste, os heterozigotos compostos mais frequentes, com um alelo expandido e outro contendo mutações de ponto (principalmente as missense), apresentam quadros clínicos mais benignos, com achados atípicos, como reflexos tendinosos profundos mantidos, ausência de quadro cerebelar e evolução mais lenta (COSSÉE *et al*, 1999).

Portanto, o advento do diagnóstico molecular trouxe maior complexidade à FRDA e também mais desafios à sua suspeita diagnóstica. Levantamentos recentes dão conta de que apenas de 10 a 36% dos casos suspeitos, compatíveis com herança recessiva, acabam se confirmando como FRDA por envolvimento do *FXN* (RASMUSSEN *et al* 2006; ANHEIM *et al* 2010).

#### 2.4 ACHADOS EM NEUROIMAGEM

Não existem achados de neuroimagem que sejam patognomônicos, ou pelo menos muito sugestivos, da FRDA. Não há descrição de FRDA com leucodistrofia, alterações vasculares ou imagens sugestivas de depósitos.

A atrofia encefálica em geral e em especial a cerebelar não é muito importante no início da doença, sendo o principal achado a atrofia medular cervical e de tronco cerebral (KLOCKGETHER *et al*, 1991). Posteriormente ocorre a atrofia de substância cinzenta cerebelar, principalmente a corticalidade dos hemisférios laterais e os núcleos denteados, correlacionando-se inversamente com a gravidade e tamanho da menor GAA (SELVADURAI *et al*, 2016; REZENDE *et al*, 2016). Supratentorialmente também ocorre atrofia, sendo as regiões motoras as mais acometidas.

Nos estágios mais tardios, a substância branca (SB) também sofre atrofia de forma difusa, até mesmo periventricular, incluindo o corpo caloso. Outras áreas significativamente acometidas são as vias contidas nos pedúnculos cerebelares superiores e nos tratos piramidais (REZENDE *et al*, 2016). Esses achados são diretamente relacionados com a duração e a gravidade da doença (AKHLAGHI *et al*, 211; DELLA *et al*, 2008).

## 2.5 SUCESSOS DIAGNÓSTICOS ENTRE SÉRIES DE CASOS INVESTIGADOS

A frequência de diagnósticos de FRDA entre grupos de pacientes com ataxias recessivas/espóricas (AR/E) foi estudada principalmente em países europeus. Na França, 39% dos casos eram FRDA (ANHEIM *et al*, 2010); na Argélia, eram 44,54% (HAMZA *et al*, 2015); na Grécia, 40% (KOUTSIS *et al*, 2014); e 30% em Portugal (COUTINHO *et al*, 2013). Na América Latina, poucos estudos sobre o diagnóstico diferencial de AR/E foram realizados. Em 2010, Mariño *et al* encontraram uma frequência muito baixa FRDA em Cuba, ocorrendo apenas em 5,7% destes casos, e, em 2015, Rasmussen *et al* relataram esse diagnóstico em 10,4% dos casos no México (MARIÑO *et al*, 2010; RASMUSSEN *et al*, 2006).

## 2.6 HISTÓRIA NATURAL DA FRDA

Existem grandes diferenças entre idade de início, gravidade da doença, fenótipo e achados extraneurológicos nos pacientes com FRDA (PARKINSON *et al*, 2013). Dentro de uma mesma família, a variabilidade fenotípica tem sido frequentemente descrita (KELLETT *et al*, 1997; KLOPSTOCK *et al*, 1999; MCCABE *et al*, 2002; BADHWAR *et al*, 2004; ARMANI *et al*, 2006). A ocorrência de diferenças clínicas mesmo entre aparentados com genótipos semelhantes (sem diferenças significativas no tamanho da GAAexp) sugere a presença de modificadores – sejam eles genéticos, epigenéticos ou ambientais; uma das hipóteses levantadas tem sido o mosaïcismo somático.

O tempo médio de progressão para cadeira de rodas foi descrito como sendo de  $15,5 \pm 7,41$  anos (com variação observada de 3 a 44 anos) (HARDING, 1981 e DE MICHELE *et al*, 1996). A idade média de morte relatada varia de 30,6 a 41 anos (ANDERMANN *et al* 1976; LEONE *et al*, 1988; e TSOU *et al*, 2011). Nesse último estudo, o intervalo de confiança para a mediana de sobrevivência de 30 anos, colhida a partir das mortes por razões cardíacas, foi dos 10 aos 60 anos de idade. Também nesse estudo, Tsou mostrou que a principal causa de morte é de origem cardíaca, sendo que a cardiomiopatia dilatada foi a principal causa, seguida de arritmias cardíacas.

Em 2013, Bürk avaliou a confiabilidade de escalas clínicas na FRDA. Mostrou que a ICARS (*International Cooperative Ataxia Rating Scale*) teria um efeito de teto acima de 60 pontos e que a FARS (*Friedreich Ataxia Rating Scale*) seria sensível a mudanças, sendo mais apropriada do que a anterior para ser usada como desfecho em estudos clínicos longitudinais. Viu que a SARA (*Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*) é também uma escala sensível e que é mais fácil de ser aplicada (BÜRK *et al*, 2013).

Já Reetz, em 2015, avaliou a progressão da FRDA, através das escalas SARA, INAS (*Inventory of Non-Ataxia Signs*), SCAFI (*Composite Functional Index*), além das escalas de

qualidade de vida ADL e EQ—5D. Os pacientes foram divididos em subgrupos conforme a idade de início (precoce <14 anos, intermediários entre 15-24 anos e tardios > 25 anos). No grupo total, a SARA mostrou aumento de 0,77 pontos/ano, a INAS de 0,14 pontos/anos e a SCAFI, redução de 0,09 pontos/ano. A primeira foi a que mostrou maior diferença entre os grupos, com progressão mais rápida nas duas primeiras divisões quando comparadas com o último grupo. Esta diferença teve correlação inversa com o tamanho da menor GAA (REETZ *et al*, 2015).

## 2.7 TRATAMENTO

Nenhum tratamento modificador da doença foi até hoje identificado. Terapias de diferentes grupos de funções foram testadas, como as relacionadas à função mitocondrial, modulação do metabolismo do ferro, aumento da expressão da frataxina, terapia gênica e terapias genéticas. Ensaios clínicos randomizados demonstraram ausência de eficácia de coenzima Q10 e vitamina E (MYERS *et al*, 2008), idebenona (LAGEDROST *et al*, 2011), EPO (MARIOTTI *et al*, 2012) e interferon gamma 1-b ((HORIZON PHARMA). Estudos sobre segurança e eficácia de oxigon, inibidores HDAC, RTA408, resveratrol, dPUFAsN, pioglitazone e terapia gênica encontram-se em andamento, enquanto que terapias com oligonucleotídeos, G-CSF/ SCF, Tat-frataxina, deferiprona, tiamina e nicotinamida ainda precisam de estudos (STRAWSER *et al*, 2017).

No manejo sintomático da FRDA, devem fazer parte a fisioterapia, o diagnóstico precoce e o controle do Diabetes Mellitus e também das alterações cardíacas. O uso de corticoides ainda necessita de maior investigação (CLINICAL TRIALS).

### 3. JUSTIFICATIVA

Embora a FRDA seja a ataxia recessiva mais comum no mundo, pouco se sabe sobre a sua ocorrência no Brasil. Depois dos relatos seminais (SCHWARZ *et al*, 1999; BARREIRA *et al*, 1999; ALBANO *et al*, 2001), pesquisadores brasileiros têm se debruçado sobre aspectos clínicos (PEDROSO *et al*, 2013; MUSEGANTE *et al*, 2013; ABRAHÃO *et al*, 2015; MARTINEZ *et al*, 2017; ZEIGELBOIM *et al*, 2017) e principalmente de neuroimagem, ajudando muito na compreensão desse quadro (FRANÇA *et al*, 2009; CHEVIS *et al*, 2013; SILVA *et al*, 2013; BONILHA DA SILVA *et al*, 2014; VIEIRA KARUTA *et al*, 2015; SANTOS *et al*, 2015; REZENDE *et al*, 2016 e 2017). Dados sobre o escopo diagnóstico da FRDA entre as ataxias não dominantes, sobre a frequência de suas mutações entre brasileiros diagnosticados, sobre sua genética formal e sobre sua frequência na população, no entanto, permanecem desconhecidos. O presente estudo pretende ajudar a esclarecer esses aspectos

A detecção de sequências GAAexp no *FXN* como método diagnóstico de FRDA foi implantada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 1997. Após seu aprimoramento, a percepção anedótica da equipe clínica é a de que houve um reduzido número de casos confirmados. Especulava-se se isso seria devido a um relaxamento da suspeita diagnóstica ou se seria devido a uma baixa frequência da FRDA na nossa população.

Pouco se sabe se os casos brasileiros com FRDA têm características clínicas e genéticas semelhantes aos casos descritos em outros países. Este estudo visa a contribuir para esse entendimento.

Finalmente, se a frequência da FRDA é ou não mais baixa entre os brasileiros, cabe a este estudo ajudar a esclarecer. Em todo o caso, como a população brasileira apresenta uma mistura étnica considerável, constituída de ameríndios, africanos e europeus, a frequência da FRDA no Brasil é de fato uma incógnita.

Assim, este estudo se justifica porque estimará a prevalência mínima da FRDA e a proporção de casos típicos e atípicos ao menos no Rio Grande do Sul, onde os casos diagnosticados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram mais bem caracterizados e suas famílias, mais bem descritas.

Acredita-se que o melhor conhecimento da prevalência e dos fenótipos clínicos dos pacientes do estado poderá auxiliar na correta suspeita clínica, bem como na confirmação diagnóstica. Além disso, o diagnóstico precoce da FRDA propiciará um melhor seguimento dos pacientes, com rastreamento e tratamento adequados de manifestações associadas como Diabetes Melitus e cardiomiopatia, bem como oportunizará o correto aconselhamento genético.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivos Gerais:

Objetivo geral 1: descrever as manifestações da ataxia de Friedreich entre os pacientes do Rio Grande do Sul e ajudar a esclarecer critérios de seu sucesso diagnóstico.

Objetivo geral 2: Estimar a prevalência mínima da FRDA no Rio Grande do Sul em 2017.

### 4.2 Objetivos específicos:

- Entre toda a amostra estudada, descrever as manifestações clínicas que suscitaram a suspeita diagnóstica de FRDA e descrever o rendimento diagnóstico;
- Entre toda a amostra estudada, comparar as características clínicas dos pacientes com e sem exame molecular positivo para FRDA;
- Entre os pacientes com FRDA, descrever seu fenótipo clínico e outras características epidemiológicas.

## 5. METODOLOGIA

5.1 PARA O OBJETIVO GERAL 1: DESCREVER AS MANIFESTAÇÕES DA ATAXIA DE FRIEDREICH ENTRE OS PACIENTES LOCALIZADOS NO RIO GRANDE DO SUL E AJUDAR A ESCLARECER CRITÉRIOS DE SEU SUCESSO DIAGNÓSTICO.

### 5.1.1 Delineamento e população

Foi realizado estudo transversal sobre as características de todos os pacientes atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que fizeram análise molecular para FRDA por apresentarem suspeita clínica desta doença e potencial herança recessiva, entre 1997 e 2017. Os pacientes foram identificados a partir dos registros de banco de dados do laboratório de análise molecular do Serviço de Genética Médica do HCPA (SGM-HCPA). Os dados clínicos foram obtidos por análise retrospectiva de todos os prontuários HCPA, feita através do sistema AGHuse para os sujeitos incluídos de 2005 em diante, e dos prontuários de papel para os sujeitos incluídos antes dessa data. Além disso, verificaram-se as fichas clínicas do SGM-HCPA.

Os critérios de inclusão foram: 1) o sujeito ter realizado o exame molecular (PCR para a região GAA do gene FXN), 2) o sujeito ter um prontuário HCPA acessível e 3) ter realizado análise molecular que consistiu-se em um primeiro *tear test* de *screening* por PCR usando *primers* flanqueando a região das repetições GAA no intron 1 do gene fraxina (*FXN*) (cromossomo 9q21.11) seguido por eletroforese em gel agarose e coloração EtBr e posterior TP-PCR.

Os critérios de exclusão foram: história familiar sugestiva de herança outra que não autossômica recessiva (aqui considerados quando com recorrência apenas na irmandade e/ou pais consanguíneos) ou casos esporádicos; quadro clínico de início congênito; exame de imagem com leucodistrofia; sinal da cruz na ponte ou anel hiperintenso na margem lateral do putâmen, sugestivos de atrofia de múltiplos sistemas; lesões na substância branca sugestivas de

esclerose múltipla; alterações de sinal em núcleos da base sugestivas de doenças de depósito; sinal do dente molar sugestivo de Joubert; síndromes paraneoplásicas; presença de oculoapraxia; e exame molecular realizado em sujeito assintomático para verificar *status* de portador (heterozigoto).

### 5.1.2 Procedimentos clínicos

As seguintes variáveis foram buscadas, por protocolo padrão, de todos os sujeitos incluídos: história familiar de recorrência na irmandade, consanguinidade entre genitores, gênero, primeiro sintoma apresentado, idade de início do primeiro sintoma e da ataxia, ano do diagnóstico molecular, duração da doença (do primeiro sintoma ao exame físico mais completo), subtipo fenotípico (ver abaixo), achados de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio), presença de cardiopatia (resultados de eletrocardiogramas, holter e/ou ecocardiograma) e Diabetes Mellitus (alteração de glicemia de jejum, teste de tolerância oral a glicose e/ou hemoglobina glicada). As alterações cardíacas não foram especificadas, podendo incluir tanto alterações de ritmo cardíaco quanto de miocárdio.

Os sujeitos incluídos na análise foram classificados em quatro grupos, de acordo com sua semelhança ao fenótipo clássico da FRDA – a tríade de ataxia, arreflexia e sinal de Babinski – ou aos fenótipos variantes LOFA e FARR:

- 1) fenótipo 1, ou FRDA parcial - se apresentassem ao menos dois dos achados da tríade clássica e menos de 10 de evolução; com qualquer idade de início;
- 2) fenótipo 2, clássico ou típico - se apresentassem ataxia, arreflexia e sinal de Babinski, com início antes dos 25 anos;
- 3) fenótipo 3, se aparentassem ser LOFA ou FARR: LOFA, se apresentassem a tríade, mas com idade de início após os 25 anos; FARR, se apresentassem ataxia, sinal de Babinski e reflexos preservados ou mesmo hiperativos;

4) fenótipo 0, se não se incluísem em nenhuma das categorias acima.

### **5.1.3 Análise**

Foi utilizada análise estatística descritiva. Variáveis categóricas são apresentadas na forma de frequência; variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas através de suas médias e desvios padrão (DP), enquanto as demais foram descritas por suas medianas e erros padrões da média (SEM). Todas as análises foram utilizadas usando o pacote SPSS vs 20.0.

Os sujeitos foram divididos em dois grupos: os com e os sem diagnóstico molecular. Suas características foram então comparadas. A seguir, correlações foram averiguadas apenas no grupo com diagnóstico de FRDA. As variáveis categóricas foram comparadas através do qui-quadrado. A normalidade das variáveis contínuas foi testada pelo Kolmogorov-Smirnov; de acordo com o obtido, as comparações foram feitas através de testes paramétricos (teste t) ou não (Mann-Whitney). O p de 0,05 foi usado para definir a significância dos achados.

## **5.2 PARA O OBJETIVO 2: ESTIMAR A PREVALÊNCIA MÍNIMA DA FRDA NO RIO GRANDE DO SUL A PARTIR DOS CASOS IDENTIFICADOS E VIVOS EM 2017.**

### **5.2.1 Delineamento e população**

Como a ataxia de Friedreich é uma condição rara, estudos sobre sua frequência e com base populacional são quase inviáveis. Para emular um real estudo de prevalência, a prevalência mínima foi estimada a partir dos diagnósticos identificados no hospital terciário (em recrutamento da conveniência do observador).

Para a estimativa da prevalência mínima, tomaram-se precauções para garantir que todos os sujeitos somados estivessem de fato vivos ao final do estudo (setembro de 2017).

Ligações telefônicas foram realizadas para os casos com diagnóstico positivo para esclarecer seu *status* e para interrogar se outros irmãos vivos também apresentariam sintomas. Os casos diagnosticados, bem como irmãos afetados, foram somados.

Deste total, os sujeitos com morte identificada a partir do prontuário ou por solicitação da informação por telefone, e os sujeitos que em 2017 alcançaram o limite do intervalo superior de 95% de confiança para a idade mediana de morte descrita de 30 (10-60) anos de idade (TSOUET *et al*, 2011) – ou seja, 60 anos – foram excluídos da estimativa. O número de casos então obtido (o numerador) foi comparado ao da população do Rio Grande do Sul ao final do período (o denominador).

### 5.3 ASPECTOS ÉTICOS

Na presente investigação, preconizou-se o anonimato dos sujeitos participantes e de seus dados clínicos. Os dados clínicos e demográficos foram colocados em um arquivo Excel – sem os nomes dos pacientes. O arquivo Excel foi acessado apenas pelo grupo de pesquisa. A privacidade dos pacientes cujos dados foram coletados em prontuários, bem como as bases de dados foram preservados. As informações obtidas foram utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto e somente serão divulgadas de forma anônima.

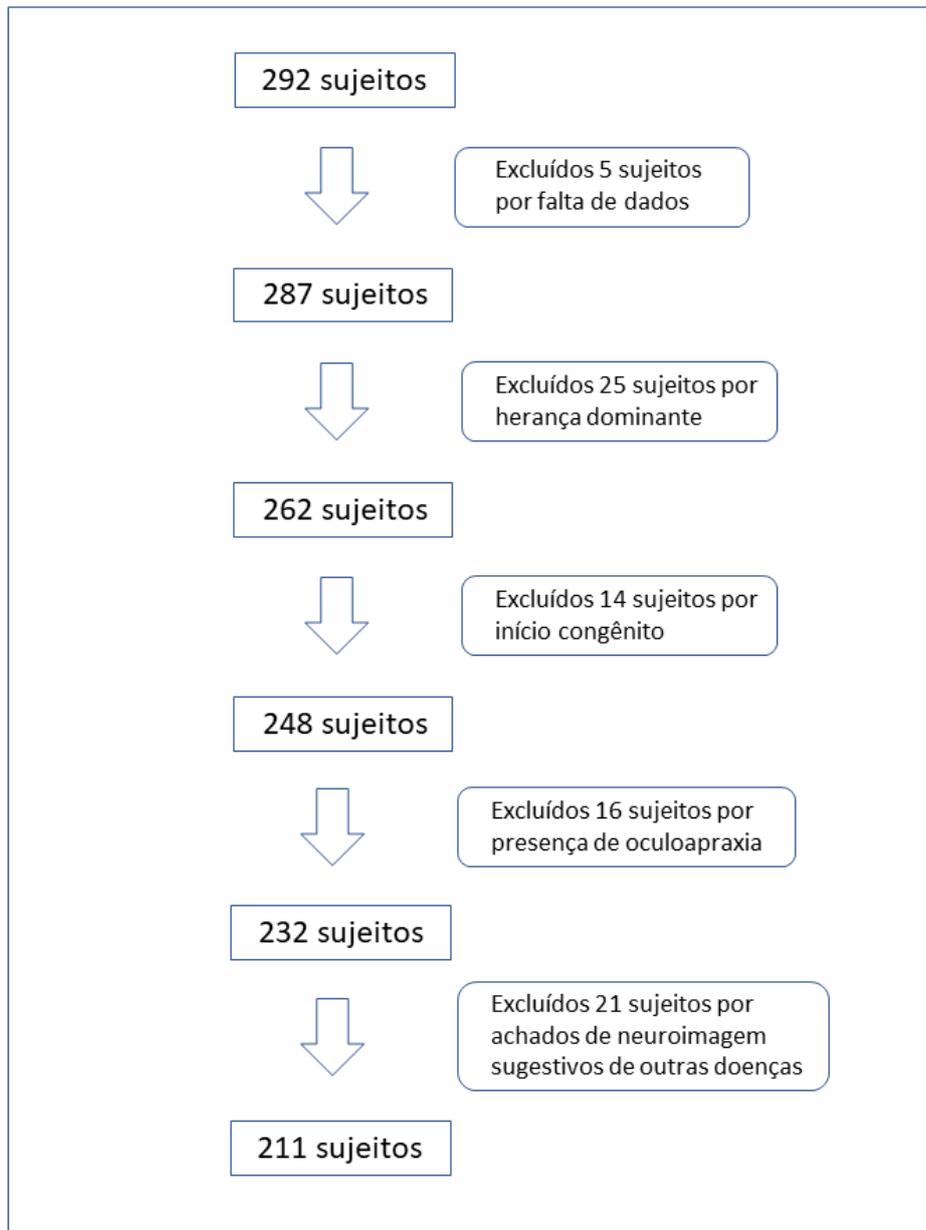
O presente estudo foi aprovado pelo CEP do HCPA via Plataforma Brasil.

## 6. RESULTADOS

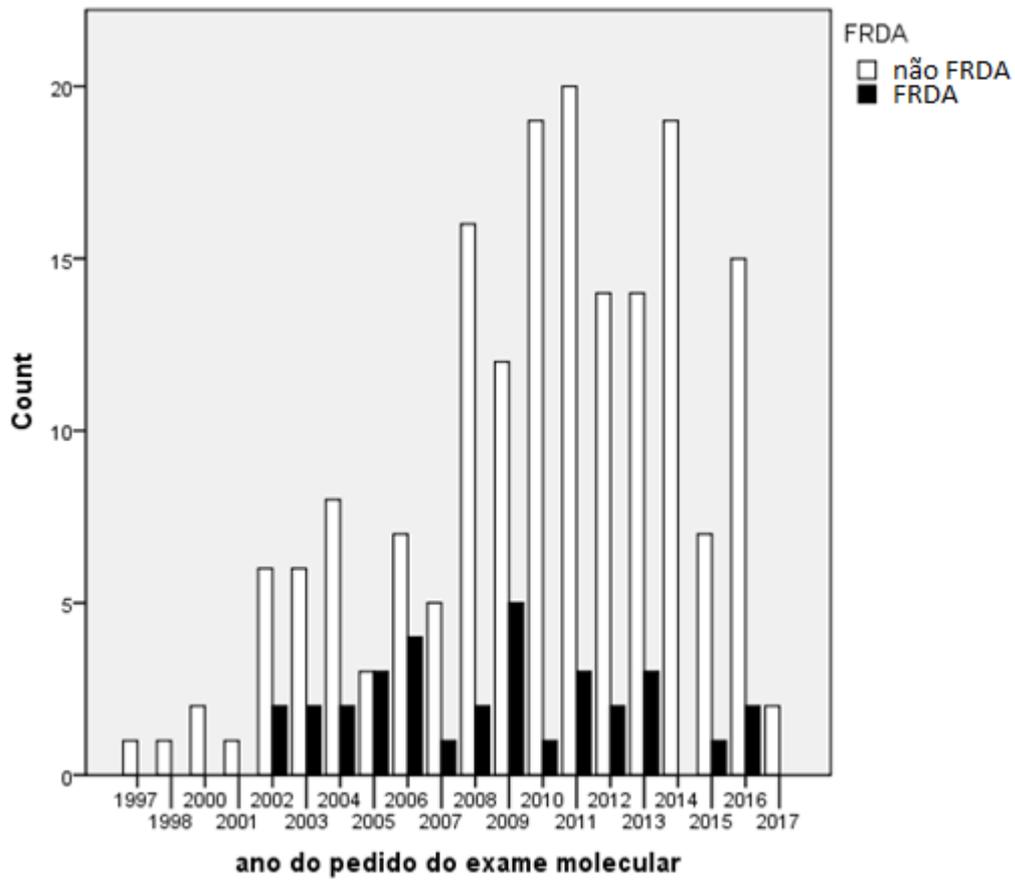
Duzentos de noventa e dois pacientes realizaram análise molecular para FRDA na instituição em que se desenvolveu a pesquisa, a saber o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, desde 1997. Oitenta e um sujeitos foram excluídos da análise pelos critérios de exclusão (ver **figura 1**). Assim, duzentas e onze pessoas (120 mulheres; 56,8%) (chi-square=1.98; p-value 0.15) de 197 famílias e foram incluídos no presente estudo. Vinte e sete dos 197 casos-índices foram diagnosticados como afetados por FRDA (13.7%). Se forem considerados apenas os casos índice com ataxia de marcha (156 sujeitos), este percentual chega a 17,3%. Se os paciente com oculoapraxia estivessem incluídos na análise, a porcentagem diagnóstica seria de 12,7%. Os anos nos quais as taxas de diagnóstico foram mais bem-sucedidas foram aqueles entre 2002 e 2011 (ambos incluídos) (ver **Figura 2**). Nesse período, 117 casos-índices foram examinados para GAAexp no *FXN* e 21 deles (18%) tinham FRDA.

Vinte e seis dos 27 casos-índices FRDA eram GAAexp/GAAexp (96,3%); a pessoa remanescente era heterozigota composta para c.157del (p.Arg553Alafs\*23)/GAAexp. Portanto, 53 dos 54 alelos mutados do *FXN* carregavam uma GAAexp (98%).

Nas 197 famílias incluídas, 14 outros pacientes relacionados também foram estudados (completando 211 sujeitos investigados): 6 de famílias FRDA e 8 de famílias não FRDA.

**Figura 1.** Fluxograma de casos investigados

**Figura 2.** Número de diagnósticos de FRDA por ano.



## 6.1 DIFERENÇAS ENTRE OS GRUPOS COM E SEM FRDA. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E RENDIMENTO DIAGNÓSTICO

A proporção dos diagnósticos FRDA entre os grupos fenotípicos está apresentada na **Tabela 1.**

**Tabela 1 - Proporção de diagnósticos FRDA de acordo com a classe fenotípica**

	ANÁLISE MOLECULAR DO FXN		TOTAL
	SEM FRDA	COM FRDA	
<b>0 - fenótipo ausente</b>	<b>78 (100%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>78 (100%)</b>
<b>1 - fenótipo parcial</b>	<b>9 (64,3%)</b>	<b>5 (35,7%)</b>	<b>14 (100%)</b>
<b>2 - fenótipo clássico</b>	<b>7 (24,1%)</b>	<b>22 (75,9%)</b>	<b>29 (100%)</b>
<b>3 - LOFA/FARR</b>	<b>84 (93,3%)</b>	<b>6 (6,7%)</b>	<b>90 (100%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>178 (84,4%)</b>	<b>33 (15,6%)</b>	<b>211 (100%)</b>

Setenta e oito dos 211 sujeitos encaminhados para investigação molecular de FRDA foram classificados como fenótipo 0 – ou seja, apresentavam apenas um componente da tríade clássica. Nenhum deles era portador de FRDA.

Em contraste, trinta e três dos demais 133 sujeitos com manifestações sugestivas de FRDA – com fenótipos 1, 2 ou 3 – tiveram resultado molecular positivo para FRDA – ou seja, 25%. O maior e o menor índice de sucesso diagnóstico foram alcançados quando os fenótipos apresentados eram respectivamente o clássico – 75,9% – e o LOFA/FARR – 6,7%.

Não houve diferença entre os grupos com e sem diagnóstico de FRDA em relação ao gênero (54,4% de mulheres no grupo não FRDA e 69,7% no grupo FRDA; chi-square= 2.65, p=0.10) ou consanguinidade (21,1% de consanguíneos no grupo não FRDA e 28% no grupo FRDA; chi-square=0,596, p=0.44) (anexo 1).

**Tabela 2. Diferenças entre os grupos em relação à idade de início da ataxia, idade de início do primeiro sintoma e duração da doença.**

	<b>FRDA</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro Padrão Médio</b>	
<b>Idade de início da ataxia de marcha</b>	sim	33	17,94	9,734	1,694	0,136
	não	178	25,48	18,728	1,400	
<b>Idade de início do primeiro sintoma</b>	sim	33	17,48	9,546	1,662	0,138
	não	178	25,18	18,782	1,400	
<b>Duração da doença</b>	sim	33	15,72	10,237	1,810	0,026
	não	178	11,77	8,843	0,665	

Apesar de também não haver diferença em relação à idade de início do primeiro sintoma e da ataxia, houve diferença estatisticamente significativa de duração de doença entre os dois grupos (**tabela 2**).

O primeiro sintoma mais comum, nos grupos, foi a ataxia de marcha. Nos sujeitos com diagnóstico de FRDA, não houve grande variabilidade em relação ao primeiro sintoma apresentado: enquanto um começou com disartria, um com escoliose e um com cardiopatia, todos os demais tiveram na ataxia de marcha a sua manifestação inicial. Já no grupo sem diagnóstico de FRDA, houve maior versatilidade (**tabela 3**). Fraqueza em membros inferiores e espasticidade foram, respectivamente, o segundo e terceiro sintomas iniciais mais comuns nesses grupos.

Os sintomas classificados como outros foram a segunda maior porcentagem de quadro inicial no grupo não FRDA, sendo que compreendiam tremores e regressão de desenvolvimento neuropsicomotor como os mais comuns, seguidos de epilepsia, distonia, hipotonia, coreoatetose, alterações de movimentação ocular (ex. nistagmo), dor em membros inferiores e rigidez cérea.

**Tabela 3: primeiro sintoma apresentado entre os pacientes FRDA e não FRDA**

	ANÁLISE MOLECULAR DO <i>FXN</i>		TOTAL
	SEM FRDA	COM FRDA	
<b>Ataxia</b>	113 (63,4%)	30 (90,9%)	143 (67,7%)
<b>Espasticidade</b>	11 (6,2%)	0 (0%)	11 (5,3%)
<b>Disartria</b>	4 (2,3%)	1 (3%)	5 (2,4%)
<b>Fraqueza em membros inferiores</b>	17 (9,5%)	0 (0%)	17 (8%)
<b>Escoliose</b>	0 (0%)	1 (3%)	1 (0,5%)
<b>Pés cavus</b>	2 (1,2%)	0 (0%)	2 (0,9%)
<b>Cardiopatia</b>	0 (0%)	1 (3%)	1 (0,5%)
<b>Outros</b>	31 (17,4%)	0 (0%)	31 (14,7%)
<b>TOTAL</b>	178 (100%)	33 (100%)	211 (100%)

Embora a DM tenha sido significativamente mais comum nos pacientes com FRDA – presente em 6/27 ou em 22% – do que nos não FRDA – presente em 7/98 ou em 7% (chi-quadrado = 5.1,  $p= 0.023$ ) – ela não foi exclusiva dessa condição.

Cardiopatía também foi mais comum entre os FRDA – detectada e registrada nos prontuários de 12/27 dos pacientes com FRDA e em 3/44 dos não FRDA (qui-quadrado = 12,  $p < 0.0001$ ).

Resultados de ressonância nuclear magnética estavam acessíveis em 154 sujeitos incluídos (12 FRDA e 142 não FRDA). A atrofia cerebelar foi bastante rara nos pacientes FRDA: ela estava presente em um dos doze pacientes com FRDA e em 70 dos 142 sujeitos não FRDA (qui-quadrado = 7.4,  $p < 0.006$ ).

### 6.1.1 Tendências históricas relativas ao rendimento diagnóstico

A Figura 1 sugere que possa ter havido um relaxamento nos critérios de suspeita diagnóstica a partir de 2010. Embora mais casos tenham sido investigados por ano, o número absoluto de diagnósticos FRDA não se modificou substancialmente: na Tabela a seguir, vê-se que a taxa de diagnóstico caiu após 2010 (qui-quadrado = 8,8;  $p < 0,003$ ).

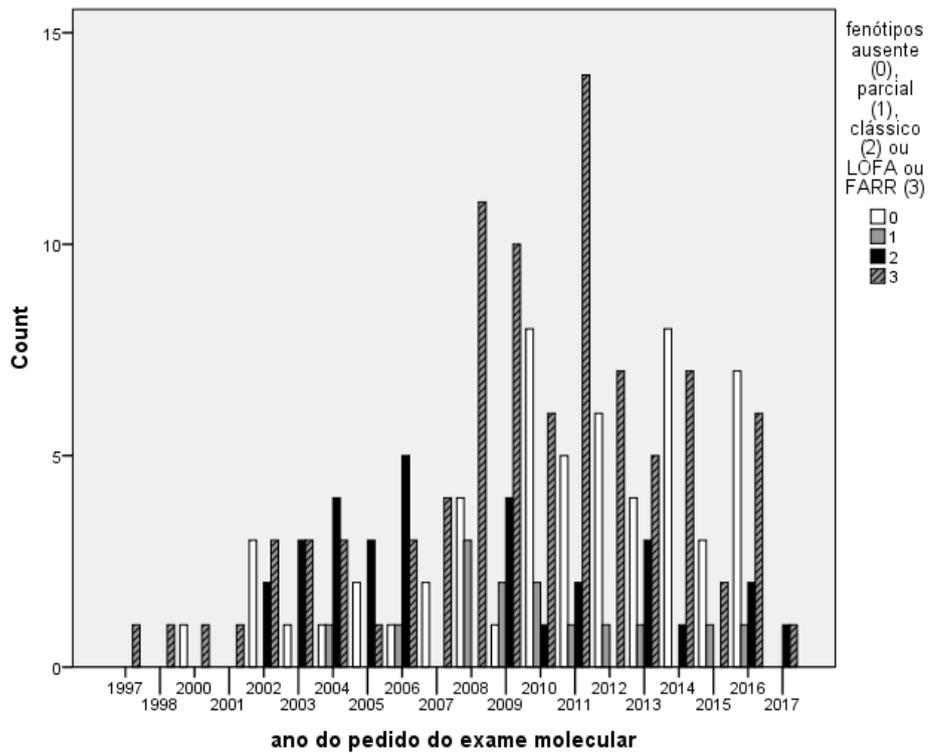
**Tabela 4** : taxa de diagnósticos de FRDA antes e depois de 2010

		ANÁLISE MOLECULAR DO <i>FNX</i>		TOTAL
		SEM FRDA	COM FRDA	
Pessoas investigadas	Em 2010 ou depois	109 90,8%	11 9,2%	120 100%
	Antes de 2010	69 75,8%	22 24,2%	91 100%
<b>TOTAL</b>		178 84,4%	33 15,6%	211 100%

Viu-se que as características raramente associadas ao diagnóstico molecular de FRDA foram o fenótipo 0 (seguido do fenótipo 3) e a presença de atrofia cerebelar estiveram presentes de forma semelhante em casos recrutados antes e depois de 2010 (ns, qui-quadrado). Nesses termos, portanto, essas características não explicam a redução dos sucessos diagnósticos após 2010.

A Figura e a Tabela a seguir tentam averiguar se a distribuição dos fenótipos poderia explicar a redução do rendimento diagnóstico após 2010.

**Figura 3. Subtipos fenotípicos de acordo com o ano do pedido molecular.**



**Tabela 5- Proporções de fenótipos recrutados antes e depois de 2010**

	<b>EM 2010 OU DEPOIS</b>	<b>ANTES DE 2010</b>	<b>TOTAL</b>
<b>0 - fenótipo ausente</b>	58 (48,3%)	20 (22%)	78 (37%)
<b>1 - fenótipo parcial</b>	7 (5,8%)	7 (7,7%)	14 (6,6%)
<b>2 - fenótipo clássico</b>	7 (5,8%)	22 (24,2%)	29 (13,7%)
<b>3 - LOFA/FARR</b>	48 (40%)	42 (46,2%)	90 (42,7%)
<b>TOTAL</b>	120 (100%)	91 (100%)	211 (100%)

Qui-quadrado = 23,  $p < 0,0001$ .

As diferentes proporções de recrutamentos de sujeitos com fenótipos 0 e 2 nos dois intervalos de tempo parecem ter sido as grandes determinantes da redução do rendimento diagnóstico.

## 6.2 OS CASOS E AS IRMANDADES FRDA

### 6.2.1 Características clínicas

Entre os casos FRDA, não houve diferença entre os gêneros em relação à idade de início do primeiro sintoma (15,8 anos nas mulheres, com DP 8,7, e 21,2 em homens, com DP 10,6; sig. 0.209), idade de início da ataxia de marcha (16,5 anos em mulheres, com DP 9,1, e 21,2 em homens, com DP 10,6; sig. 0,141), duração da doença (16 anos em mulheres, com DP 11,1, e 15 anos em homens, com DP 7,7; sig. 0.834) e distribuição entre os fenótipos (15 anos em homens, com DP 7,7; sig. 0.834) e distribuição entre os fenótipos.

Seis de 27 sujeitos FRDA investigados apresentavam DM – ou 22%. Todos os seis sujeitos FRDA com DM apresentavam o fenótipo clássico; o exato de Fisher não encontrou significância por haver poucos sujeitos estudados com os fenótipos 1 e 3.

**Tabela 6 – Diferenças de idade de início do primeiro sintoma e ataxia e duração da doença entre os pacientes FRDA com e sem DM**

	<b>DM</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro Padrão</b>
<b>idade de início da ataxia de marcha</b>	1	6	11,00	4,099	1,673
	0	21	16,86	8,765	1,913
<b>idade de início do primeiro sintoma</b>	1	6	11,00	4,099	1,673
	0	21	16,86	8,765	1,913
<b>duração da doença</b>	1	6	18,33	6,377	2,603
	0	20	13,90	10,838	2,423

Doze de 27 sujeitos FRDA investigados apresentavam cardiopatia – ou 44%. As anomalias cardíacas se distribuíram igualmente entre os gêneros, mas se associaram a idades de início da ataxia de marcha e primeiro sintoma mais precoces (Tabela 7). Dez dos doze casos FRDA com cardiopatia apresentavam o fenótipo clássico; novamente, o exato de Fisher não encontrou significância por haver poucos sujeitos estudados com os fenótipos 1 e 3.

**Tabela 7 – Diferenças de idade de início do primeiro sintoma e ataxia de marcha e duração da doença entre os pacientes FRDA com e sem anomalias cardíacas**

	<b>Anomalias cardíacas</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Erro Padrão</b>
<b>Idade de início da ataxia de marcha</b>	1	16	13,50	7,882	1,971
	0	11	18	6,116	1,844
<b>Idade de início do primeiro sintoma</b>	1	16	13,50	7,882	1,971
	0	11	17,64	5,259	1,586
<b>Duração da doença</b>	1	15	14,67	7,743	1,999
	0	11	16,18	12,544	3,782

Nenhum dos pacientes FRDA apresentava anormalidades extrapiramidais. Apenas um paciente tinha história de epilepsia: as crises começaram na mesma idade de início da ataxia,

aos 30 anos, com ótimo controle com 750 mg de ácido valpróico. Todos os pacientes apresentavam disartria.

Os fenótipos obviamente diferiram em suas idades de início, mas não em suas DD (Tabela 8).

**Tabela 8: Diferenças de idade de início do primeiro sintoma e ataxia e duração da doença entre os fenótipos**

<b>Fenótipos parcial (1), clássico (2) ou LOFA/FARR (3)</b>	<b>Idade de início do primeiro sintoma Média (DP)</b>	<b>Idade de início da ataxia de marcha Média (DP)</b>	<b>Duração da doença Média (DP)</b>
<b>1 (5 sujeitos)</b>	18 (7,97)	18 (7,97)	11 (8)
<b>2 (22 sujeitos)</b>	13,23 (5,05)	13,73 (5,55)	16,43 (9,97)
<b>3 (6 sujeitos)</b>	32,67 (8,29)	33,33 (7,99)	17,17 (13,18)
<b>TOTAL (33 sujeitos)</b>	17,48 (9,55)	17,94 (9,73)	15,72 (10,24)
	ANOVA P<0,0001	ANOVA P<0,0001	ANOVA P=0,5

## 6.2.2 Características genéticas

### 6.2.2.1 Recorrência

Como dados de uma família de FRDA estavam faltando nos documentos selecionados para esta pesquisa, e seis casos eram unigênicos, 20 das 27 famílias com diagnóstico FRDA foram incluídas na análise de recorrência em irmandades. Cinquenta e nove irmãos pertenciam a estas 20 famílias, compreendendo em média 2.95 filhos por família. Havia 32 irmãos afetados (54%) e 27 não afetados (46%).

A priori, a segregação randômica dos alelos prevê que 25% dos sujeitos pertencentes a uma irmandade FRDA sejam afetados. A proporção encontrada foi bastante diferente, sugerindo viés de recrutamento para famílias com recorrência; ou viés de observação voltado ao homozigoto afetado, devido às irmandades atuais serem muito pequenas. É muito possível que, na nossa população, haja casamentos entre pessoas heterozigotas que jamais venham a ter filhos sintomáticos, por ser o número médio de filhos bastante pequeno nas famílias contemporâneas.

Se ao longo dos anos foram identificados 39 sujeitos com FRDA (os 32 em que a recorrência foi averiguada, mais os sete que foram excluídos), era de se esperar que eles tivessem por volta de 117 irmãos não afetados (homozigotos normais ou heterozigotos). No entanto, somente 27 irmãos não afetados foram identificados a partir das irmandades. Os demais 90 não afetados (heterozigotos ou homozigotos normais) previstos pela segregação randômica dos alelos poderão estar dispersos em outros núcleos familiares. Se as famílias do RS têm tido, ao longo dos anos, uma média de 3 filhos, esses 90 “irmãos não afetados” sugerem a existência de aproximadamente outros 30 casamentos atuais, contemporâneos, entre heterozigotos e que não produziram filhos homozigotos para a mutação.

### 6.2.2.2 Variabilidade fenotípica intrafamiliar

Dentre as irmandades com mais de um irmão com diagnóstico de FRDA, apenas em uma houve variabilidade fenotípica, com a ocorrência de um irmão com fenótipo clássico e outro com fenótipo parcial. A melhor interpretação para esse achado seria a de que representa mais provavelmente uma falsa variabilidade, decorrente do tempo de observação do caso com fenótipo parcial.

Nas demais irmandades, houve concordância dos fenótipos dos afetados: duas irmandades com LOFA/FARR e três com subtipo clássico.

## 6.3 PREVALÊNCIA MÍNIMA DA FRDA NO RS

Como se disse, 27 famílias FRDA foram identificadas e seus dados foram usados para estimar a prevalência mínima da FRDA em 2017. Dezesesseis das 27 famílias responderam às chamadas telefônicas informando se os indivíduos afetados estavam ou não vivos. Esses afetados somavam 19 pessoas com 14 a 65 anos de idade em 2017, cujos diagnósticos moleculares foram realizados entre 2002 e 2016.

Quatro indivíduos haviam falecido antes de 2017, conforme registro do prontuário e relato da família por ligação telefônica.

Das onze famílias que não responderam a pelo menos três tentativas telefônicas, identificaram-se quatro famílias cujos sujeitos afetados tinham comparecido às consultas ambulatoriais de rotina no hospital nos últimos cinco anos (2013 a 2017), nas quais se apresentaram em boas condições clínicas. Esses afetados somavam 4 pessoas com 32 a 49 anos de idade em 2017, cujos diagnósticos moleculares foram realizados entre 2008 e 2016. Como se encontravam em boas condições clínicas nas últimas consultas e como teriam menos de 60 anos em 2017, foram considerados muito provavelmente vivos ao final da averiguação – mesmo que um contato telefônico não tenha sido obtido.

Em contraste, os indivíduos afetados das demais seis famílias que não responderam aos telefonemas e que também não tinham comparecido às consultas ambulatoriais nos últimos cinco anos somavam seis pessoas com diagnósticos moleculares realizados entre 2002 e 2009. Se fossem vivas em 2017, teriam entre 26 e 48 anos de idade. Na dúvida sobre sua real sobrevivência, essas pessoas foram excluídas da estimativa de prevalência mínima.

Ao final do presente levantamento, concluiu-se que pelo menos 23 sujeitos sintomáticos estariam vivendo no Rio Grande do Sul em 2017. Como a população do RS era de 11.329.000 em primeiro de setembro de 2017 (Fundação de Economia e Estatística do Rio Grande do Sul, <http://www.fee.rs.gov.br/indicadores/populacao/estimativas-populacionais/>), a prevalência mínima da FRDA seria de 0.20:100.000 habitantes.

#### 6.4 DISCUSSÃO

A presente investigação mostrou FRDA como etiologia em 13,7% do total de casos, sendo que, dentre os diagnósticos, a grande maioria apresentava o quadro típico e portava a GAAexp em homozigose no *FXN*. Essa taxa diagnóstica correspondeu a uma prevalência mínima estimada de 0.20:100.000 habitantes no RS, menor do que a reportada previamente para caucasianos.

Os achados extraneurológicos foram mais comuns nos FRDA do que nos demais atáxicos (apesar de também encontrados nos outros casos em menor proporção), enquanto que sinais e sintomas neurológicos atípicos foram virtualmente inexistentes nos FRDA. Não houve variabilidade fenotípica intrafamiliar na FRDA, nem diferenças entre os fenótipos em relação à presença de DM e cardiopatia ou à duração da doença.

#### 6.4.1 Proporção de diagnósticos positivos

O presente estudo encontrou uma porcentagem de diagnóstico de FRDA, entre casos índice, de 13,7% entre casos investigados, excluindo-se aqueles com outros achados clínicos ou de imagem sugestivos de etiologias específicas. Essa porcentagem sobe para 17,3% e desce para 12,7% se forem considerados apenas pacientes atáxicos e se forem incluídos os com oculoapraxia, respectivamente. Essas porcentagens foram menores do que as achadas em estudos com grupos semelhantes de pacientes realizados principalmente em países europeus (30 a 44,5%) e maior do que a encontrada em países da América Latina com provável maior contribuição africana e/ou ameríndia - 5,7% no México e 10,4% em Cuba (RASMUSSEN *et al*, 2006; MARIÑO *et al*, 2010). Estes resultados mostram que, apesar de haver descrição de pacientes com fenótipo puramente espástico, sem ataxia, o percentual diagnóstico cai significativamente. Além disso, como nenhum a presença de oculoapraxia também afasta a possibilidade diagnóstica de FRDA.

A baixa frequência de diagnósticos FRDA levanta preocupação em relação ao demais diagnósticos obtidos e também às recomendações do diagnóstico diferencial dos atáxicos AR/E. Embora não tenha sido objetivo do presente estudo, é interessante mencionar alguns dos diagnósticos definitivos encontrados no grupo não FRDA.

Por exemplo, entre os fenótipos típicos que não tiveram a confirmação molecular de FRDA (no total de sete), duas irmãs tiveram o diagnóstico de ataxia por deficiência de vitamina E, um caso teve confirmação molecular de SANDO (*sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoparesis*), um tem suspeita clínica de Refsum e o restante permanece sem diagnóstico.

Os fenótipos LOFA/FARR não FRDA, que somaram 84, tiveram algumas de suas etiologias esclarecidas: ARSACS (casos pertencentes à mesma família), SPG complicada e

DYT5 (apesar de autossômica dominante, apresenta penetrância incompleta) foram identificados em famílias isoladas. Os demais permanecem sem diagnóstico.

Já entre os casos parciais não FRDA (em um número de nove), as neuropatias periféricas, como CMT, foram as mais prevalentemente identificadas (três casos). Como sempre, os demais permanecem sem diagnóstico.

O principal fator associado à baixa taxa de sucesso diagnóstico foi a inclusão de casos atáxicos sem características sugestivas de FRDA, fato que se intensificou nos últimos anos, entre nós. Não há como distinguir mais nitidamente os casos negativos dos positivos, além da ausência de ao menos dois achados da tríade e da presença de atrofia cerebelar. Ou seja: os FRDA têm idades, recorrência e consanguinidade semelhantes aos não FRDA. Outra característica que pode ajudar nessa diferenciação é a presença de achados neurológicos atípicos, tais como alterações cognitivas e achados extrapiramidais, que foi inexistente nos casos positivos.

Vários dos resultados obtidos neste estudo confirmam a raridade ou mesmo a ausência de certas manifestações na FRDA já descritas por outros. Por isso, cremos ser possível recomendar que o estudo molecular do FXN seja retardado nas seguintes circunstâncias para o final da investigação, ao menos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: fenótipo 0, presença de atrofia cerebelar, de alterações cognitivas e de achados extrapiramidais.

#### **6.4.2 Proporção de mutações encontradas entre os FRDA**

Assim como descrito na literatura, este estudo também encontrou uma predominância de casos homocigotos para a GAA<sub>exp</sub> - 98% dos alelos identificados no presente estudo (CAMPUZANO *et al* 1996). Em estudo recente de Peluzzo *et al*, 174 casos índice FRDA brasileiros (de 174 famílias) foram avaliados quanto ao tipo de mutação apresentada e apenas cinco destes eram heterocigotos compostos (2,87%), corroborando nossos achados (PELUZZO

*et al*, 2017 – submetido). Entre os casos homozigotos para a GAAexp, 21% apresentavam fenótipos LOFA/FARR: portanto, a predominância entre eles foi de fenótipos típicos. A mutação em heterozigose GAA/p.Arg553Alafs\*23 encontrada em um dos sujeitos já havia sido descrita previamente como patogênica no HGMD (The Human Gene Mutation Database). O caso apresentava o fenótipo clássico, tendo iniciado com ataxia de marcha aos 12 anos, apresentando arreflexia e sinal de Babinski, além de DM, cardiopatia e déficit de acuidade auditiva.

Em sujeitos homozigotos, fenótipos LOFA são também mais associados a fenótipos tipo FARR (BHIDAYASIRI *et al*, 2005). Dessa forma, a presente investigação mostrou que, nos gaúchos, concordando com resultados de outras populações, a FRDA apresenta-se, na maioria das vezes, em sua forma clínica e genotípica clássica e que, mesmo nos fenótipos não típicos, a principal mutação é a GAAexp em homozigose.

#### **6.4.3 Proporção dos fenótipos e características clínicas encontrados na FRDA versus a literatura**

A grande maioria dos casos FRDA pertencia ao subtipo fenotípico clássico (66%), sendo que a proporção de casos LOFA/FARR e fenótipo incompleto foram próximos (18 e 15%, respectivamente). Essa proporção é muito semelhante ao relatado em estudos prévios, sendo em torno de 15 % (LECOQC *et al*, 2015).

A série de Durr, de 1996, que avaliou 187 com diagnóstico de ataxia recessiva e que também os dividiu em subtipos fenotípicos, encontrou diagnóstico de FRDA em 100% nos casos típicos. No presente estudo, apesar de a maioria dos fenótipos típicos também terem o diagnóstico, 24% não apresentavam a mutação confirmatória, sendo que a maioria permanece sem diagnóstico etiológico. Embora também descritos fenótipos FRDA puramente espásticos

(TESSA *et al*, 2014), nenhum dos casos sem fenótipo desta pesquisa (que incluiu pacientes espásticos sem ataxia) apresentou alteração compatível com a doença no exame molecular.

Com relação ao primeiro sintoma, na grande maioria das vezes foi a ataxia de marcha, tanto nos casos FRDA (de forma mais robusta) quanto nos outros sujeitos, o que esteve de acordo com dados prévios da literatura (HARDING *et al*, 1981). Outros achados, como disartria, disfagia, alterações de movimentação ocular (excluindo-se oftalmoparesia) e neuropatia periférica também estavam presentes na maioria dos FRDA, como esperado.

A disartria foi descrita em todos os pacientes, motivo pelo qual uma correlação com a duração da doença não pôde ser realizada. O surgimento desse sintoma vem sendo relacionado com a duração da doença desde 1981, sendo que recentemente foi até mesmo estudado como possível *endpoint* para ensaios clínicos (ROSEN *et al*, 2012). Possivelmente todos os pacientes em questão nesta pesquisa apresentavam esse achado por já terem 5 anos ou mais de duração de doença.

Para algumas variáveis, houve falta de aplicação de instrumentos objetivos, exame adequado ou de simples descrição na presente revisão. Por isso, sintomas e sinais como déficit cognitivo, déficit de acuidade auditiva e atrofia óptica, não foram analisados quanto à diferença de frequência entre os grupos.

Um dos pacientes apresentava epilepsia associada, não sendo este um achado claramente relacionado à FRDA. Há relatos na literatura de paciente com GAAexp em homozigose e epilepsia, mas também com outros achados clínicos e de neuroimagem (como cistos aracnóides, distúrbios de migração neuronal), sendo que não foi feita uma investigação genética mais abrangente (GOLOMB *et al*, 2005; KURT *et al*, 2016). Dessa maneira, concluiu-se que, até mesmo por ser frequente na população mundial (1%), a epilepsia desse paciente pode ter como causa outras etiologias que não a expansão (BANERJEE *et al*, 2008).

#### **6.4.4 Heterogeneidade intrafamiliar**

Houve pouca variabilidade fenotípica intrafamiliar nos casos de FRDA no presente estudo, sendo que a única irmandade com apresentações diferentes foi caracterizada por um quadro típico e outro parcial, podendo ser atribuída apenas a uma questão de tempo ou diferenças entre os examinadores. No entanto, como fenótipos diferentes estão bem descritos dentro de uma mesma família, tanto em casos de homozigotos quanto heterozigotos compostos (KLOPSTOCK *et al* 1999; MCCABE *et al*, 2002; BADHWAR *et al*, 2004), é provável que com uma amostra maior de casos também teríamos encontrado heterogeneidades entre irmãos.

#### **6.4.5 Achados extraneurológicos**

Com relação aos sintomas extraneurológicos, tanto as anormalidades cardíacas quanto o DM, não estavam presentes na maioria dos pacientes com FRDA, mas sua frequência foi significativamente maior nesses pacientes em relação aos outros atáxicos. Nessa perspectiva, não estão descritos na maioria das entidades que causam ataxia (excetuando-se nas de etiologia mitocondrial). Na presença desses traços sempre se deve levantar esta enfermidade como a principal hipótese.

Da mesma forma, sua ausência de maneira alguma descarta a suspeita. Não houve correlação entre a duração de doença com a ocorrência de DM no que diz respeito ao presente estudo, contrariamente ao que tem sido observado desde 1981, por Harding, até atualmente, como relatado em um dos maiores cortes realizados para tal análise (GREELEY *et al*, 2014).

É possível que essa relação não tenha sido observada pelo fato de os nossos pacientes FRDA terem longa duração de doença no momento do diagnóstico (médias maiores de 10 anos nos com e sem DM). Já a cardiopatia, apesar de associar-se com idades de início mais precoces, não teve relação com a duração da doença, corroborando com achados de Wiedmann, em 2012,

e Tsou, em 2011, que inclusive demonstraram que indivíduos com mais de 20 de doença têm menor chance de morte de origem cardíaca.

Os dados de outros achados extraneurológico da maioria dos pacientes da amostra, como alterações esqueléticas (pés cavos e escoliose), não foram avaliados por não terem sido descritos na maioria dos prontuários dos pacientes. Por esse motivo, não pode ser realizada uma correlação entre tais características e a ocorrência de FRDA.

#### **6.4.6 Achados de neuroimagem**

A presente pesquisa mostrou que uma minoria dos pacientes com FRDA apresentavam atrofia cerebelar na neuroimagem (TC ou RM de crânio). Esse achado começou a ser observado já em 1978, quando Gyldensted e Pedersen avaliaram 38 pacientes e incluíram os FRDA em grupo conjunto com as paraparesias espásticas hereditárias, com achados de atrofia cerebelar somente mais evidentes que no grupo de CMT (GYLDENSTED e PEDERSEN, 1978); e, em 1979, ano em que Langelier *et al* disseram que os achados de fossa posterior na FRDA eram variáveis e discretos (LANGELIER *et al*, 1979).

A esse respeito, em 1991, Klockgether *et al* compararam os achados de RM dos FRDA com casos que chamavam de EOCA (early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes). Viram que a atrofia cerebelar estava muito mais presente nesses que nos FRDA, em que o achado mais comum era atrofia de medula cervical (KLOCKGETHER *et al*, 1991). Em 2005, Bhidayasiri *et al*, ao comparar várias características dos fenótipos típicos de FRDA com os LOFA, encontraram uma maior frequência de atrofia de vermis cerebelar nestes últimos.

### 6.4.7 A prevalência de FRDA no RS

A prevalência calculada de FRDA no RS, de 0,20:100.000, mostrou-se inferior aos dados mais referidos na literatura, que são de 1:50.000 (ou seja, 2: 100.000) para populações europeias, e mais próximas aos dados encontrados na América Latina (Figura 3).

**Figura 3:** Mapa mundial mostrando as prevalências publicadas de FRDA.



Uma provável hipótese para o fenômeno mencionado foi levantada por Labuda *et al*, em 2000, quando entenderam que a GAAexp teria surgido a partir de dois eventos: o primeiro, provindo de um alelo normal pequeno (<10 GAA), que teria formado um alelo normal longo (> ou igual a 12 repetições); e o segundo, a partir desse segundo alelo, deixando-o propenso à expansão ao atingir o limite de 34 repetições. Este último evento teria ocorrido depois da divergência dos indo-europeus e dos afro-asiáticos na era paleolítica superior.

Essa hipótese surgiu a partir da análise de haplótipos, que sugeriu uma origem comum para todos os cromossomos com alelos normais longos (LABUDA *et al*, 2000). De acordo com esse cenário, o estudo mexicano de Gomez *et al* realizou análise de haplótipos de sua população com FRDA e constatou forte desequilíbrio de ligação entre os polimorfismos adjacentes ao locus do *FXN*, indicando uma origem comum europeia. Além disso, foi concluído que a maior parte pool genético do *FXN* nos mestiços veio dos ameríndios (GOMÉZ *et al*, 2014).

A maior parte da população gaúcha autodeclara-se caucasiana (83%, segundo dados do IBGE) e de fato estudos moleculares indicam que em média a proporção de marcadores de ancestralidade europeia estão presentes em aproximadamente 75% das amostras do sul do país (MANTA *et al* 2013). Por isso, a miscigenação que ocorreu no sul do Brasil não permite interpretar a baixa prevalência de FRDA como sendo decorrente de uma alta mistura genética, como aconteceu com outros locais da América Latina. Como tampouco a origem europeia dos imigrantes que ocuparam o sul do país explica nossas taxas, as razões para a nossa baixa frequência de FRDA permanecem em aberto.

## 7. CONCLUSÕES

Partindo-se do pressuposto de que as ataxias recessivas são um grupo heterogêneo de doenças, mas com algumas características similares, como idade de início precoce, neuropatia sensitivo-motora periférica e envolvimento extraneurológico, e sabendo que a mais conhecida e comum delas é a ataxia de Friedreich (FRDA), este estudo teve como objetivo descrever as manifestações da ataxia de Friedreich entre os pacientes do Rio Grande do Sul e ajudar a esclarecer critérios de seu sucesso diagnóstico. Além disso, visou a estimar a prevalência mínima da FRDA no Rio Grande do Sul em 2017.

Assim, no que tange às considerações finais, destaca-se que uma das explicações para a baixa prevalência encontrada da FRDA no RS possa ser a natureza do presente levantamento, baseado em um estudo retrospectivo dos casos diagnosticados. Outra questão pode ser o fato de o acesso aos dados dos pacientes avaliados ter ocorrido apenas em um único centro hospitalar, mesmo este sendo a única referência para diagnóstico de doenças genéticas no que se refere ao sistema público de saúde – SUS – no nosso estado.

No entanto, é oportuno sublinhar que os achados deste estudo foram similares aos de referência para outras populações, ou até mesmo maiores do que aqueles encontrados em outros povos da América Latina, talvez pela colonização europeia, principalmente açoriana, alemã e italiana do estado pesquisado.

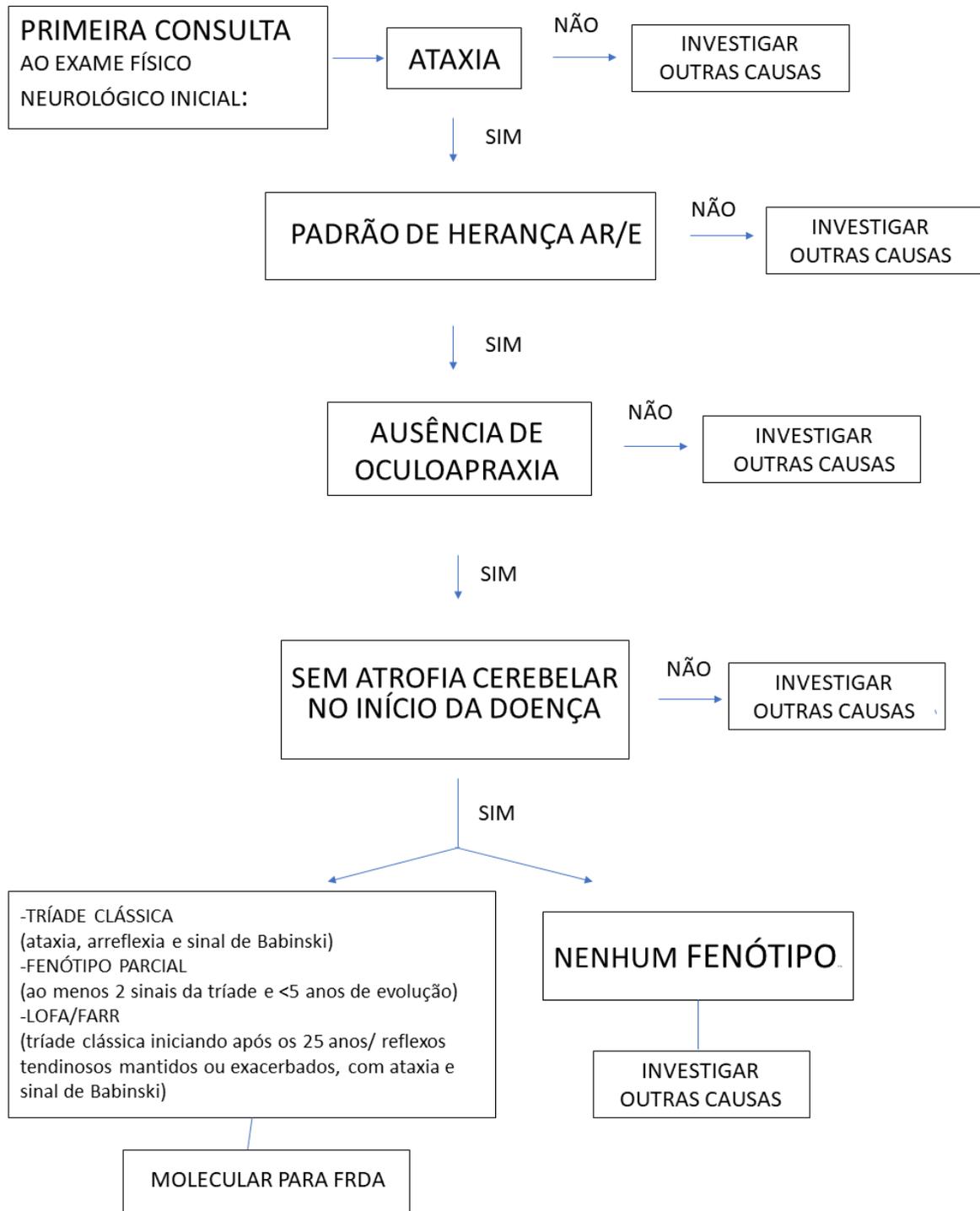
No que diz respeito ao restante das características dos pacientes FRDA, a maioria dos achados foram similares aos esperados, de acordo com a literatura já descrita. Provavelmente a análise do tamanho das GAAexp, não aferida na maioria dos pacientes que participaram deste estudo, iria esclarecer mais sobre as diferenças fenotípicas encontrada nos pacientes.

Outra questão a ser estudada no Rio Grande do Sul contorna o fato de quais são as outras causas mais comuns de ataxias recessivas. Apesar da descrição de alguns diagnósticos

diferenciais, um estudo prospectivo com protocolo de investigação deve ser realizado para elucidação dessa questão, aumentando a acurácia diagnóstica.

Mesmo com a baixa prevalência encontrada, conclui-se que a FRDA não somente deve ser investigada nos fenótipos clássicos, mas também naqueles com início tardio e com reflexos tendinosos profundos mantidos. Além disso, a presença de atrofia cerebelar no início da doença, a presença de oculoapraxia, ausência de ataxia e os fenótipos que não incluam pelo menos duas características do fenótipo típico ou LOFA/FARR não devem ser investigados para FRDA em um primeiro momento.

## 8. PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA SOLICITAÇÃO DO EXAME MOLECULAR PARA FRDA.



## 9. REFERÊNCIAS

- ABRAHÃO, A; PEDROSO, JL; BRAGA-NETO, P; *et al.* Milestones. In: **Friedreich ataxia: more than a century and still learning. Neurogenetics.** 2015;16 (3): 151-60.
- AKHLAGHI, H; CORBEN, L, GEORGIU-KARISTIANIS, N, *et al.* Superior cerebellar peduncle atrophy in Friedreich's ataxia correlates with disease symptoms. **Cerebellum.** 2011; 10(1): 81-7.
- AL-MAHDAWI, S; PINTO, RM; ISMAIL, O, *et al.* The Friedreich ataxia GAA repeat expansion mutation induces comparable epigenetic changes in human and transgenic mouse brain and heart tissues. **Hum Mol Genet.** 2008; 17(5): 735-46.
- ALBANO, LM; ZATZ, M; KIM, CA, *et al.* Friedreich's ataxia: clinical and molecular study of 25 Brazilian cases. **Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.** 2001; 56(5): 143-8.
- ANDERMANN, E; REMILLARD, GM; GOYER, C; *et al.* Genetic and family studies in Friedreich's ataxia. **Can J Neurol Sci.** 1976; 3(4): 287-301.
- ANHEIM, M; FLEURY, M; MONGA, B, *et al.* Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. **Neurogenetics.** 2010; 11(1): 1-12.
- ANHEIM, M; MARIANI, LL; CALVAS, P, *et al.* Exonic deletions of FXN and early-onset Friedreich ataxia. **Arch Neurol.** 2012; 69(7): 912-6.
- ANHEIM M, TRANCHANT C, KOENIG M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. **N Engl J Med.** 2012;366(7):636-46.
- BADHWAR, A; JANSEN, A; ANDERMANN, F; *et al.* Striking intrafamilial phenotypic variability and spastic paraplegia in the presence of similar homozygous expansions of the FRDA1 gene. **Mov Disord.** 2004; 19(12): 1424-31.
- BARREIRA, AA; MARQUES JÚNIOR, W; SWEENEY, MG, *et al.* A family with Friedreich ataxia and onion-bulb formations at sural nerve biopsy. **Ann N Y Acad Sci.** 1999; 883: 466-8.
- BHIDAYASIRI, R; PERLMAN, SL; PULST, SM; *et al.* Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. **Arch Neurol.** 2005; 62(12): 1865-9.
- BIDICHANDANI AND DELATYCKI. 2014, **Gene Reviews:** Friedreich Ataxia.
- BONILHA DA SILVA, C; BERGO, FP; D'ABREU, A; *et al.* Dentate nuclei T2 relaxometry is a reliable neuroimaging marker in Friedreich's ataxia. **Eur J Neurol.** 2014; 21(8): 1131-6.
- BOUCHARD, JP; BARBEAU, A; BOUCHARD, R; *et al.* A cluster of Friedreich's ataxia in Rimouski, Québec. **Can J Neurol Sci.** 1979; 6(2): 205-8.

BÜRK, K; SCHULZ, SR; SCHULZ, JB. Monitoring progression in Friedreich ataxia (FRDA): the use of clinical scales. **J Neurochem.** 2013; 126 Suppl 1: 118-24.

CAMPUZANO, V; MONTERMINI, L; MOLTÒ, MD, *et al.* Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. **Science.** 1996; 271(5254): 1423-7.

CAMPUZANO, V; MONTERMINI, L; LUTZ, Y, *et al.* Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. **Hum Mol Genet.** 1997; 6(11): 1771-80.

CHEVIS, CF; DA SILVA, CB; D'ABREU, A, *et al.* Spinal cord atrophy correlates with disability in Friedreich's ataxia. **Cerebellum.** 2013; 12(1): 43-7.

CHIANG, S; KOVACEVIC, Z; SAHNI S, *et al.* Frataxin and the molecular mechanism of mitochondrial iron-loading in Friedreich's ataxia. **Clin Sci.** 2016; 130(11): 853-70.

CIOTTI, *et al.* **Journal of MolecularDiagnostics.** 2004. 6(4): 285-289

CLINICALTRIALS.gov Methylprednisolone Treatment of Friedreich Ataxia  
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02424435>>.

CNOP, M; MULDER, H; IGOILLO-ESTEVE, M. Diabetes in Friedreich ataxia. **J Neurochem.** 2013; 126 Suppl 1: 94-102.

COSSÉE, M; SCHMITT, M; CAMPUZANO, V, *et al.* Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. **ProcNatlAcadSci USA.** 1997; 94(14): 7452-7.

COSSÉE, M; CAMPUZANO, V; KOUTNIKOVA, H, *et al.* Frataxin fracas. **Nat Genet.** 1997; 15(4): 337-8.

COUTINHO, P; RUANO, L; LOUREIRO, JL, *et al.* Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. **JAMA Neurol.** 2013; 70(6): 746-55.

DE MICHELE, G; PERRONE, F; FILLA, A, *et al.* Age of onset, sex, and cardiomyopathy as predictors of disability and survival in Friedreich's disease: a retrospective study on 119 patients. **Neurology.** 1996; 47(5): 1260-4.

DEAN, G; CHAMBERLAIN, S; MIDDLETON, L. Friedreich's ataxia in Kathikas-Arodhes, Cyprus. **Lancet.** 1988; 1(8585): 587.

DELLA NAVE, R; GINESTRONI, A; GIANNELLI, M, *et al.* Brain structural damage in Friedreich's ataxia. **J Neurol Neurosurg Psychiatr.** 2008; 79(1): 82-5.

DÜRR, A; COSSEE, M; AGID Y, *et al.* Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. **N Engl J Med.** 1996; 335(16): 1169-75.

FRANÇA, MC; D'ABREU, A; YASUDA, CL, *et al.* A combined voxel-based morphometry and 1H-MRS study in patients with Friedreich's ataxia. **J Neurol.** 2009; 256(7): 1114-20.

FILLA, A; DE MICHELE, G; MARCONI, R, *et al.* Prevalence of hereditary ataxias and spastic paraplegias in Molise, a region of Italy. **J Neurol.** 1992; 239(6): 351-3.

FRIEDREICH, N. (1863c). Ueber degenerative atrophie der spinalenhinterstrange. Virchows Arch. Path. **Anat.**, 27, 1-26.

\_\_\_\_\_. (1876). Ueber ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. Virchows Arch. Path. **Anat.**, 68. 145-245.

GALEA, CA; HUQ, A; LOCKHART; PJ, *et al.* Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome in Friedreich ataxia. **Ann Neurol.** 2016; 79(3): 485-95.

GEOFFROY, G; BARBEAU, A; BRETON, G, *et al.* Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. **Can J Neurol Sci.** 1976; 3(4): 279-86.

GYLDENSTED, C; PEDERSEN, L. Computed tomography in hereditary ataxias. **Neuroradiology.** 1978; 16: 327-8.

GOLOMB, MR; ILLNER, A; CHRISTENSEN, CK; *et al.* A child with Friedreich's ataxia and epilepsy. **J Child Neurol.** 2005; 20(3): 248-50.

GÓMEZ, M; CLARK, RM; NATH, SK, *et al.* Genetic admixture of European FRDA genes is the cause of Friedreich ataxia in the Mexican population. **Genomics.** 2004; 84(5): 779-84.

GREELEY, NR; REGNER, S; WILLI, S; *et al.* Cross-sectional analysis of glucose metabolism in Friedreich ataxia. **J Neurol Sci.** 2014; 342(1-2): 29-35.

HAMZA, W; ALI PACHA, L; HAMADOUCHE, T, *et al.* Molecular and clinical study of a cohort of 110 Algerian patients with autosomal recessive ataxia. **BMC Med Genet.** 2015; 16: 36.

HANHART, E. [Scientific raisins from 125 years SMW (Swiss Medical Weekly). Contribution to constitutional and hereditary research with the help of studies on hereditary ataxia (46 new cases of Friedreich's disease). 1923]. **Schweiz Med Wochenschr.** 1995; 125 (23): 1185-9.

HARDING, AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. **Brain.** 1981; 104(3): 589-620.

HARDING, AE; ZILKHA, KJ. 'Pseudo-dominant' inheritance in Friedreich's ataxia. **J Med Genet.** 1981; 18(4): 285-7.

HARDING, A. E. (1984) Friedreich ataxia, in *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs: The Hereditary Ataxias and Related Disorders* (Glaser G. H., Barbeau A., Barnett H. J. M., Collins W. F., Fenichel G. M., Gillingham F. J., Matthews W. B., Rosenberg R. N., Thomas P. K. And Yatsu F. M. Eds), pp. 57–103. Churchill Livingstone, Edinburgh.

HORIZON PHARMA: Horizon Pharma plc Announces Topline Results from Phase 3 Study of ACTIMMUNE® (interferon gamma-1b) in Friedreich's Ataxia  
<<http://ir.horizonpharma.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1003338>>  
Hou JG, Jankovic J. Movement disorders in Friedreich's ataxia. **J Neurol Sci.** 2003; 206(1): 59-64.

IBGE. **Síntese dos Indicadores Sociais 2008**. Tabela 8.1 - População total e respectiva distribuição percentual, por cor ou raça, segundo as Grandes Regiões, Unidades da Federação e Regiões Metropolitanas - 2007. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Consultado em 1º de outubro de 2008.

JUVONEN, V; KULMALA, SM; IGNATIUS, J; *et al.* Dissecting the epidemiology of a trinucleotide repeat disease - example of FRDA in Finland. **Hum Genet.** 2002; 110(1): 36-40.

KLOCKGETHER, T; PETERSEN, D; GRODD, W; *et al.* Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. Clinical, electrophysiological and MRI observations in comparison with Friedreich's ataxia. **Brain.** 1991; 114 (Pt 4): 1559-73.

KLOPSTOCK, T; CHAHROKH-ZADEH, S; HOLINSKI-FEDER, E, *et al.* Markedly different course of Friedreich's ataxia in sib pairs with similar GAA repeat expansions in the frataxin gene. **Acta Neuropathol.** 1999; 97(2): 139-42.

KONDO, K; HIROTA, K. Friedreich's ataxia in Japan: clinical and genetic analyses in 52 cases. **Brain Dev.** 1980; 2(4): 365-71.

KOUTSIS G, KLADI A, KARADIMA G, *et al.* Friedreich's ataxia and other hereditary ataxias in Greece: an 18-year perspective. **J Neurol Sci.** 2014;336(1-2):87-92.

KURT, S; CEVIK, B; AKSOY, D; *et al.* Atypical Features in a Large Turkish Family Affected with Friedreich Ataxia. **Case Rep Neurol Med.** 2016; 2016: 4515938.

LABUDA, M; LABUDA, D; MIRANDA, C, *et al.* Unique origin and specific ethnic distribution of the Friedreich ataxia GAA expansion. **Neurology.** 2000; 54 (12): 2322-4.

LAGEDROST, SJ; SUTTON, MS; COHEN, MS, *et al.* Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy-results from a 6-month phase III study (IONIA). **Am Heart J.** 2011; 161(3): 639-645.e1.

LANGELIER, R; BOUCHARD, JP; BOUCHARD, R. Computed tomography of posterior fossa in hereditary ataxias. **Can J Neurol Sci.** 1979; 6(2): 195-8.

LECOCQ, C; CHARLES, P; AZULAY, JP, *et al.* Delayed-onset Friedreich's ataxia revisited. **MovDisord.** 2016; 31(1): 62-9.

LEONE, M; ROCCA, WA; ROSSO, MG; *et al.* Friedreich's disease: survival analysis in an Italian population. **Neurology.** 1988; 38(9): 1433-8.

LEONE, M; BRIGNOLIO, F; ROSSO, MG, *et al.* Friedreich's ataxia: a descriptive epidemiological study in an Italian population. **Clin Genet.** 1990; 38(3): 161-9.

- LÓPEZ-ARLANDIS, JM; VÍLCHEZ, JJ; PALAU, F; *et al.* Friedreich's ataxia: an epidemiological study in Valencia, Spain, based on consanguinity analysis. **Neuroepidemiology**. 1995; 14(1): 14-9.
- MARTINEZ, AR; MORO, A; ABRAHAO, A, *et al.* Nonneurological Involvement in Late-Onset Friedreich Ataxia (LOFA): Exploring the Phenotypes. **Cerebellum**. 2017; 16(1): 253-256.
- MARIÑO, TC; ZALDIVAR, YG; MESA, JM, *et al.* Low predisposition to instability of the Friedreich ataxia gene in Cuban population. **Clin Genet**. 2010; 77(6): 598-600.
- MARIOTTI, C; FANCELLU, R; CALDARAZZO, S, *et al.* Erythropoietin in Friedreich ataxia: no effect on frataxin in a randomized controlled trial. **Mov Disord**. 2012; 27(3):446-9.
- MATSUUR ,T; RANUM, LP; VOLPINI, V, *et al.* Spinocerebellar ataxia type 10 is rare in populations other than Mexicans. **Neurology**. 2002; 58(6): 983-4.
- MAYO CABRERO, D; HERNÁNDEZ CRISTÓBAL. J; CANTARERO DUQUE, S, *et al.* [Distribution of dominant hereditary ataxias and Friedreich's ataxia in the Spanish population]. **Med Clin (Barc)**. 2000; 115(4): 121-5
- MCCABE, DJ; WOOD, NW; RYAN, F, *et al.* Intrafamilial phenotypic variability in Friedreich ataxia associated with a G130V mutation. In: the FRDA gene. **Arch Neurol**. 2002; 59(2): 296-300.
- MUSEGANTE, AF; ALMEIDA, PN; MONTEIRO, RT; *et al.* Urinary symptoms and urodynamics findings in patients with Friedreich's ataxia. **Int Braz J Urol**. 2013; 39 (6):867-74.
- MYERS L, FARMER JM, WILSON RB, *et al.* Antioxidant use in Friedreich ataxia. **J Neurol Sci**. 2008; 267 (1-2):174-6.
- PANDOLFO, M. Friedreich ataxia: Detection of GAA repeat expansions and frataxin point mutations. **Methods Mol Med**. 2006; 126: 197-216.
- \_\_\_\_\_. Friedreich ataxia: the clinical picture. **J Neurol**. 2009; 256 Suppl 1:3-8.
- PEDROSO, JL; BRAGA-NETO, P; RICARTE, IF; *et al.* Clinical spectrum of early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: an autosomal recessive ataxia not to be missed. **Arq Neuropsiquiatr**. 2013; 71(6):345-8.
- POLO, JM; CALLEJA, J, COMBARROS, O; *et al.* Hereditary ataxias and paraplegias. In: Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. **Brain**. 1991; 114 (Pt 2): 855-66.
- RASMUSSEN, A; GÓMEZ, M; ALONSO, E; *et al.* Clinical heterogeneity of recessive ataxia in the Mexican population. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**. 2006; 77 (12): 1370-2.
- REETZ K, DOGAN I, COSTA AS, *et al.* Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. **Lancet Neurol**. 2015; 14(2):174-82.

- REZENDE, TJ; SILVA, CB; YASSUDA, CL, *et al.* Longitudinal magnetic resonance imaging study shows progressive pyramidal and callosal damage in Friedreich's ataxia. **MovDisord.** 2016; 31(1):70-8.
- ROSEN, KM; FOLKER, JE; VOGEL, AP; *et al.* Longitudinal change in dysarthria associated with Friedreich ataxia: a potential clinical endpoint. **J Neurol.** 2012; 259(11):2471-7.
- SANTOS, TA; MAISTRO, CE; SILVA, CB; *et al.* MRI Texture Analysis Reveals Bulbar Abnormalities in Friedreich Ataxia. **AJNR Am J Neuroradiol.** 2015; 36(12):2214-8.
- SASAKI, H; YABE, I; YAMASHITA, I; *et al.* Prevalence of triplet repeat expansion in ataxia patients from Hokkaido, the northernmost island of Japan. **J Neurol Sci.** 2000; 175(1):45-51.
- SELVADURAI, LP; HARDING, IH; CORBEN, LA, *et al.* Cerebral and cerebellar grey matter atrophy in Friedreich ataxia: the IMAGE-FRDA study. **J NEUROL.** 2016; 263(11):2215-2223.
- SCHÖLS, L; AMOIRIDIS, G; PRZUNTEK, H; *et al.* Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. **Brain.** 1997; 120 ( Pt 12):2131-40.
- SCHULZ, JB; BOESCH, S; BÜRCK, K, *et al.* Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. **Nat Rev Neurol.** 2009; 5(4):222-34.
- SCHWARTZ, IV; JARDIM, LB; PUGA, AC; *et al.* Clinical and molecular studies in five Brazilian cases of Friedreich ataxia. **Arq Neuropsiquiatr.** 1999; 57(1): 1-5.
- SILVA, CB; YASUDA, CL; D'ABREU, A; *et al.* Neuroanatomical correlates of depression in Friedreich's ataxia: a voxel-based morphometry study. **Cerebellum.** 2013; 12(3):429-36.
- SKRE, H. Friedreich's ataxia in Western Norway. **Clin Genet.** 1975; 7(4): 287-98.
- TESSA, A; FIORILLO, C; DE GRANDIS, D, *et al.* Friedreich's Ataxia Presenting as Isolated Spastic Paraparesis. **Can J Neurol Sci.** 2014; 41(5):666-8.
- STRAWSER, C; SCHADT, K; HAUSER, L, *et al.* Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: the present state. **Expert Rev Neurother.** 2017; 17(9):895-907.
- TSOU, AY; PAULSEN, EK; LAGEDROST, SJ, *et al.* Mortality. In: Friedreich ataxia. **J Neurol Sci.** 2011; 307(1-2):46-9.
- VIEIRA KARUTA, SC; RASKIN, S; DE CARVALHO NETO, A; *et al.* Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics analysis. In: Friedreich's ataxia patients. **Parkinsonism Relat Disord.** 2015; 21(5):504-8.
- WEDDING, IM; KROKEN, M; HENRIKSEN, SP, *et al.* Friedreich ataxia in Norway - an epidemiological, molecular and clinical study. **Orphanet J Rare Dis.** 2015; 10:108.

WEIDEMANN, F; STÖRK, S; LIU, D, *et al.* Cardiomyopathy of Friedreich ataxia. **J Neurochem.** 2013; 126 Suppl 1:88-93.

ZEIGELBOIM, BS; MESTI, JC; FONSECA, VR, *et al.* Otoneurological Abnormalities in Patients with Friedreich's Ataxia. **Int Arch Otorhinolaryngol.** 2017; 21(1):79-85.

ZENG, J; WANG, J; ZENG, S, *et al.* Friedreich's Ataxia (FRDA) is an extremely rare cause of autosomal recessive ataxia in Chinese Han population. **J Neurol Sci.** 2015; 351(1-2): 124-6.

ZORTEA, M; ARMANI, M; PASTORELLO, E, *et al.* Prevalence of inherited ataxias in the province of Padua, Italy. **Neuroepidemiology.** 2004; 23(6):275-80.

## ANEXOS

## FICHA/PROTOCOLO DE DADOS

## FICHA AVALIAÇÃO – PROJETO FRIEDREICH

## IDENTIFICAÇÃO E HISTÓRIA DA DOENÇA:

A: identificação (um número por ordem de revisão do prontuário)	K: Consanguinidade Não (0) Sim (1)
B: família (de acordo com a minha revisão)	L: ano de nascimento
C: origem AGH (1) rede (2)	M: ano do início dos sintomas
D: numero do prontuário ou da rede	N: idade do início dos sintomas
E: gênero Feminino (1) masculino (2)	O: primeiro sintoma Ataxia de marcha (1) Marcha espástica (2) Disartria (3) Fraqueza (4) Escoliose (5) Pés cavos (6) Cardiopatía (7) Outros (8)
F: DN	P: idade de início da ataxia
G: resultado GAA Sem GAA expandido (0) Apenas 1 GAA expandido (1) Tem 2 GAAs expandidos (2)	Q: ano do pedido do molecular
H: mutação de ponto Não (0) Sim (1)	R: Ano do exame físico mais completo
I: FRDA Excluído por molecular (0) Confirmado por DNA (1)	S: Duração de doença (do início dos sintomas até o exame físico mais completo)
J: HF Não tem história na família (0) Hx só na irmandade ou parece recessiva (1) Dominante (2)	T: ano da cadeira de rodas

## SINTOMAS E SINAIS NEUROLÓGICOS

U: ataxia de marcha Não (0) Sim (1)	AM: hipoestesia Não (0) Sim (1)
V: dismetria em 4 membros Não (0) Sim (1)	AN: red. Sensibilidade vibratória Não (0) Sim (1)
W: disdiadococinesia Não (0) Sim (1)	AO: red. Sensibilidade cinetico-postural Não (0) Sim (1)
X: broken up pursuit Não (0) Sim (1)	AP: red. sensibilidade termo-algésica Não (0) Sim (1)
Y: square wave jerks Não (0) Sim (1)	AQ: red. Sensibilidade tátil Não (0) Sim (1)
Z: nistagmo	AR: v de condução alterada

Não (0) Sim (1)	Não (0) Sim (1)
AA: oculoapraxia Não (0) Sim (1)	AS: escoliose Não (0) Sim (1)
AB: oftalmoparesia nuclear Não (0) Sim (1)	AT: pés cavos Não (0) Sim (1)
AC: oftalmoparesia supranuclear Não (0) Sim (1)	AU: ambliopia Não (0) Sim (1)
AD: disartria Não (0) Sim (1)	AV: atrofia óptica Não (0) Sim (1)
AE: disfagia Não (0) Sim (1)	AW: red. Acuidade auditiva Não (0) Sim (1)
AF: arreflexia em Msls Não (0) Sim (1)	AX: alterações cognitivas Não (0) Sim (1)
AG: hiperreflexia em Msls Não (0) Sim (1)	AY: deterioração cognitiva Não (0) Sim (1)
AH: sinal de Babinski Não (0) Sim (1)	AZ: crises epilépticas Não (0) Sim (1)
AI: perda de força em Msls Não (0) Sim (1)	BA: anormalidades extrapiramidais Não (0) Sim (1)
AJ: amiotrofia Não (0) Sim (1)	BB: distonia Não (0) Sim (1)
AK: fasciculações Não (0) Sim (1)	BC: coréia Não (0) Sim (1)
AL: espasticidade Não (0) Sim (1)	BD: parkinsonismo Não (0) Sim (1)

#### SINTOMAS OU SINAIS EM OUTROS SISTEMAS

BE: ano da glicemia alterada ou última normal	BI: cardiomiopatia Não (0) Sim (1)
BF: DM Não (0) Sim (1)	BJ: arritmias cardíacas Não (0) Sim (1)
BG: ano da avaliação cardíaca alterada ou da última normal	BK: distúrbios de condução Não (0) Sim (1)
BH: anomalias cardíacas Não (0) Sim (1)	

#### EXAMES

BL: ano da neuroimagem	BO: ano da ENMG
BM: atrofia cerebelar Não (0) Sim (1)	BP: valor da v. de condução
BN: leucodistrofia Não (0) Sim (1)	BQ: outros achados na neuroimagem Não (0) Sim (1)

*Friedreich Ataxia: diagnostic yield and minimal frequency in South Brazil*

Helena Fussiger 1, Maria Luiza Saraiva-Pereira 2,3,4, Sandra Leistner-Segal 1,4, Laura Bannach Jardim 1,3,4,5

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

2 Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

3 Laboratório de Identificação Genética, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

4 Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

5 Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Corresponding Author

Prof. Laura Bannach Jardim  
Serviço de Genética Médica,  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350  
90035-003 Porto Alegre, Brazil  
phone + 55 51 33598011  
email ljardim@hcpa.edu.br

**Abstract**

Friedreich ataxia (FRDA) is an autosomal recessive disorder due to mutations in the *FXN* gene. FRDA is characterized by the classical triad of ataxia, absent reflexes and Babinski sign, but atypical presentations might also occur. Our aim was to describe the proportion of FRDA diagnoses in suspected families living in Rio Grande do Sul, South Brazil, and to estimate a minimum frequency of symptomatic subjects. Subjects that were evaluated by molecular analysis for FRDA at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre were identified in our files. Patients clinical manifestation and phenotypes were described and compared. The number of FRDA subjects alive in the last five years was determined. One hundred and fifty six index cases (families) were submitted to evaluation of GAA repeats at *FXN* since 1997: 27 were confirmed as FRDA patients. Therefore, the diagnostic yield was 17.3%. Proportion of classical, late onset and retained reflexes subphenotypes were similar to those described by other studies. A minimum prevalence was estimated as 0.20:100.000 inhabitants. In conclusion, we verified that this FRDA population displayed the usual clinical characteristics, but with a lower period prevalence than those obtained in populations from Europe.

**Key Words:** Friedreich ataxia; FRDA; *FXN*; Prevalence; diagnostic yield.