

# ATAXIA DE FRIEDREICH: RELATO DE UM CASO COM MANIFESTAÇÃO TARDIA

Daniela Carvalho Cardozo<sup>1</sup>  
Flávio Augusto Vicente Seixas<sup>1,2</sup>

CARDOZO, D. C.; SEIXAS, F. A. V. Ataxia de Friedreich: relato de um caso com manifestação tardia. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 13, n. 3, p. 243-147, set./dez. 2009.

**RESUMO:** A Ataxia de Friedreich é uma doença neurodegenerativa progressiva, de herança autossômica recessiva, que foi descrita pela primeira vez por Nicholas Friedreich, em 1863. A mutação responsável por essa doença se encontra no cromossomo nove, onde ocorre uma expansão de trinucleotídeos GAA. O gene afetado tem a função de codificar a proteína mitocondrial frataxina, que está envolvida no metabolismo do ferro. O principal sintoma é a ataxia (coordenação prejudicada), que, no início, é mais evidente nos membros inferiores e, posteriormente, atinge os membros superiores. Este estudo teve por objetivo relatar um caso de Ataxia de Friedreich, uma doença genética rara de caráter degenerativo que, ao contrário do prognóstico esperado, se manifestou mais tardiamente no indivíduo afetado. Este trabalho também descreve a evolução clínica, enfocando os sintomas e deficiências que o paciente apresentou antes e após o diagnóstico, bem como, discute as bases moleculares que podem ter contribuído para a manifestação tardia da doença, além dos tratamentos emergentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ataxia de Friedreich; Marcha atáxica; Ferro.

## FRIEDREICH'S ATAXIA: A CASE REPORT WITH LATE MANIFESTATION

**ABSTRACT:** The Friedreich's ataxia is a progressive neurodegenerative disease with autosomal recessive inheritance, which was first described by Nicholas Friedreich in 1863. The mutation responsible for this disease is located on chromosome nine, where there is a GAA trinucleotide expansion repeats. The affected gene function is to encode the mitochondrial protein frataxin, which is involved in the iron metabolism. The main symptom is ataxia (impaired coordination), which at first is more evident in the lower limbs and eventually reaches the upper limbs. This study aimed to report a case of Friedreich's Ataxia, a rare genetic disease with degenerative characteristic that manifested itself later in the affected individual unlike the expected outcome. This paper also describes the clinical course, focusing on the symptoms and disabilities that the patient presented before and after diagnosis, and also discusses the molecular basis that may have contributed to the late-onset of the disease besides the emerging treatments.

**KEYWORDS:** Friedreich ataxia; Gait ataxia; Iron.

## Introdução

A Ataxia de Friedreich (AF) é uma doença neurodegenerativa progressiva, de herança autossômica recessiva, que foi descrita pela primeira vez por Nicholas Friedreich, em 1863. É clinicamente caracterizada pela presença de ataxia dos membros e da marcha, disartria, ausência de reflexos, sinais de Babinski e alterada sensação de tremor (RINALDI et al., 2009). Foi a primeira ataxia hereditária a ser distinguida de outras formas de ataxia, sendo a mais comum dentre as hereditárias, tendo uma prevalência estimada de 1:50.000 (PANDOLFO, 2008).

A AF pertence ao grupo das ataxias hereditárias de etiologia desconhecida, de natureza progressiva e início precoce. A mutação responsável por esta doença se encontra no cromossomo nove, onde ocorre uma expansão de trinucleotídeos GAA no gene X25. Indivíduos sem esta ataxia apresentam entre 17 a 22 repetições e os afetados apresentam em média 700-900 repetições da trinca GAA (ALBANO; KIM, 2001).

O gene afetado tem a função de codificar a proteína mitocondrial frataxina, que está envolvida no metabolismo do ferro. O déficit da proteína frataxina provoca o acúmulo de ferro dentro das mitocôndrias,

gerando um defeito respiratório mitocondrial, com produção de radicais livres de oxigênio, que irão lesar os tecidos atingidos. Dentre eles, os mais afetados são os neurônios, o coração e o pâncreas, pois nesses locais se encontram maior concentração de mitocôndrias, que desempenham papel relevante (MELO et al., 2005).

Os primeiros sintomas são observados geralmente na infância ou nos primeiros anos da adolescência. Contudo, em alguns indivíduos o diagnóstico pode ser efetuado antes dos dois ou acima dos vinte anos de idade. O principal sintoma é a ataxia (coordenação prejudicada), que, no início, é mais evidente nos membros inferiores e, posteriormente, atinge os membros superiores. A dificuldade da marcha é progressiva e, por volta de 10-15 anos do início dos sintomas, o paciente passa a ficar dependente de uma cadeira de rodas. O indivíduo com Ataxia de Friedreich pode ter dificuldades de movimentos precisos com os lábios e a língua, tornando seu modo de falar mais vagaroso e de difícil compreensão (ALBANO, 2000).

O diagnóstico é feito por meio de dados clínicos, mas recomenda-se a confirmação, por intermédio do estudo genético, pois permite o aconselhamento genético das famílias afetadas. Cabe ressaltar

<sup>1</sup>Departamento de Enfermagem – UNIPAR, campus de Umuarama-PR

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica – UEM, campus de Umuarama-PR email: favseixas@uem.br

que o tratamento é apenas de suporte, com medicina física e reabilitação, apoio psicológico e intervenções ortopédicas para a correção das deformidades (MELO et al., 2005).

Desse modo, este trabalho relata o caso raro de um paciente portador da AF ocorrido na região de Umuarama-PR que, ao contrário do prognóstico esperado, apresentou os sintomas iniciais mais tardiamente, a partir dos 24 anos de idade. Este estudo destaca também a evolução clínica da doença, sintomas e deficiências que o paciente apresentou antes e após o diagnóstico.

## Relato de Caso

No início do ano de 1978, paciente do gênero masculino, na época com 24 anos de idade, começou a apresentar os primeiros sintomas de dificuldade de marcha, alteração/perda da coordenação motora dos membros inferiores, quedas frequentes e disartria. Com o surgimento desses sintomas procurou um clínico geral, o qual diagnosticou a escoliose e afirmou que os demais sintomas estavam associados a tal diagnóstico. O tratamento indicado foi feito com massagens, e o paciente não procurou a opinião de outro profissional.

Em 1982, percebendo que os sintomas pioravam o paciente procurou outro clínico geral desta vez em Curitiba que, após consulta encaminhou o caso para que fosse avaliado por uma junta médica em um hospital universitário no Rio de Janeiro. Um neurocirurgião diagnosticou a Ataxia de Friedreich, por meio de sintomas clínicos e de exame de líquido, que buscou marcadores de atrofia da medula espinal (HUANG et al., 1993), sendo então recomendado sessões de fisioterapia, para tentar minimizar a evolução dos sintomas. Após o diagnóstico, sabendo que não havia cura, o paciente não mais procurou ajuda médica.

No ano de 1985, os pés começaram a ficar cavos, a perda da coordenação motora aumentava e ele só conseguia se locomover apoiando-se nos móveis e com auxílio de outras pessoas.

De acordo com relatos de familiares, nesta fase já era necessário o uso de cadeira de rodas, mas eles não tinham condições financeiras para adquiri-lo.

O astigmatismo surgiu em 1990, momento no qual houve a necessidade do uso de lentes de correção.

Em 1992 apresentou acinesia, mas só começou a utilizar a cadeira de rodas em meados do ano de 1996, após ter sido submetido a tratamento psi-

cológico pela negação. No ano seguinte foi relatada falta de ar e claustrofobia, quando estava em locais fechados.

Alguns anos depois, em 2000, vieram as crises de tosse, com engasgos frequentes, que aconteciam com alimentos, água e até mesmo com saliva. Durante estas crises, o paciente não tinha controle algum sobre o corpo e este era projetado para frente. No mesmo ano, a coordenação motora dos membros superiores também foi afetada. O paciente apresentava dismetria e disfagia.

Em 2005 foi realizada uma nova avaliação médica, desta vez em um hospital de referência em Brasília, no qual o diagnóstico de ataxia de Friedreich foi confirmado por meio da clínica e de exame de líquido. O paciente e familiares foram novamente informados de que não havia cura para esta doença, sendo então submetido a novas sessões de fisioterapia, que foram realizadas por aproximadamente um ano.

Por iniciativa própria, por meio de informações da internet, o paciente passou a utilizar os medicamentos Idebenone 90mg/dia e complementos alimentares como levedo de cerveja (1500 mg/dia) e lecitina de soja (500mg/dia), no entanto, sem melhora clínica.

## Discussão

Em relação às manifestações iniciais da Ataxia de Friedreich, destaca-se o desenvolvimento psicomotor, que é normal antes do início do quadro, cuja queixa principal é a ataxia (dificuldade para manter o equilíbrio) com tropeços frequentes, quedas e deslizes no andar (ALBANO, 2000).

A ataxia muscular (falta de coordenação nos membros) inicia-se geralmente a partir dos quatro ou cinco anos de idade e evolui lentamente, acometendo, primeiramente, os membros inferiores de forma intermitente, principalmente quando o indivíduo está cansado ou no final do dia. Em seguida, são acometidos os membros superiores e a voz (DELATYCKI, 2009).

Um estudo realizado no Brasil mostrou que a idade de início da maior parte dos casos ocorreu entre 5 e 15 anos de idade e todos apresentaram a doença antes dos 20 anos (De MICHELE et al., 1996). Porém, no caso abordado neste estudo, os sintomas tiveram início aos 24 anos de idade, o que representa um caso pouco frequente na literatura. É difícil identificar depois de quanto tempo de acometidos os membros inferiores, aparecem às alterações nos membros superiores, pois os pacientes procuram mantê-los co-

lados ao corpo, para não perderem o equilíbrio.

O uso da cadeira de rodas acontece após o indivíduo haver andado pela casa apoiando-se em móveis e nas pessoas, fase que pode durar de 5 a 15 anos ou, em alguns casos, até 20 anos. No caso do indivíduo abordado neste trabalho, desde o início dos sintomas até a necessidade do uso da cadeira de rodas se passaram 7 anos. Pelo fato de os pacientes não terem coordenação nos membros superiores, eles não conseguem se apoiar em muletas (SALISACHS, 1974).

A disartria ocorre progressivamente: a voz se torna mais lenta e de difícil compreensão, mas não indica nenhuma perda de habilidade mental. Essas alterações ocorrem por volta do mesmo período do acometimento dos membros superiores (Le DORZE et al., 1998).

Neste estudo observou-se que as primeiras alterações na fala ocorreram logo no início da doença e, após mais de 20 anos, surgiu a falta de coordenação dos membros superiores, fato ainda não descrito na literatura.

A frequência de escoliose não é sempre progressiva e tem padrão de curva semelhante ao da escoliose idiopática do adolescente (LABELLE et al., 1986), sendo esta a primeira alteração diagnosticada no paciente.

As alterações observadas nos pés (pés cavos) são uma escavação plantar exagerada, abaulamento do dorso do pé, hiperextensão das primeiras falanges e hiperflexão em garras das últimas. A falta de balanço muscular relacionada a um distúrbio na coordenação cerebelar dos músculos, especialmente do músculo tibial posterior, é uma das explicações para o surgimento dos pés cavos (TYRER; SUTHERLAND, 1961). Em contraste com as ataxias espinocerebelares predominantemente hereditárias, a ausência ou apenas uma moderada atrofia do cerebelo é vista na ataxia de Friedreich (SCHULZ et al., 2009).

Alterações oculares associadas à AF como, por exemplo, o nistagmo, que é o mais frequente, surge comumente nos casos de duração mais longa (CAMPANELLA et al., 1980). O paciente em questão fez uso de lentes de correção, devido ao astigmatismo.

Deformidades ósseas e cardiomiopatia são encontradas na maioria dos pacientes, que também têm uma maior frequência de intolerância à glicose e diabetes (DÜRR et al., 1996). Embora essas sejam características comuns aos indivíduos com AF, o paciente em questão não apresentou quadro de hiperglicemia e nem sinais de cardiomiopatia após a realização de exames específicos.

No diagnóstico de imagem, as maiores alterações encontradas em exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada são: a severa atrofia da medula espinal com achatamento de seu aspecto posterior; a medula oblonga que se torna menor e as regiões vermiana e paravermiana adjacentes às fissuras primárias que se tornam moderadamente atroficas (HUANG et al., 1993).

Dentre os aspectos moleculares encontrados em todos os indivíduos, observa-se que a mutação que ocorre na AF é uma expansão exagerada do trinucleotídeo GAA no primeiro intron do gene da frataxina. Em um indivíduo sem a AF, este trinucleotídeo é repetido entre 7 a 22 vezes em média, mas, em pessoas com esta ataxia, as sequências de GAA chegam a se repetir de 100 a mais de 1700 vezes (MARUSICH et al., 2009).

Estudos mostram que os pacientes com AF têm a repetição GAA extra em ambos os cromossomos homólogos. Contudo, o número de repetições não é igual entre eles. Albano; Kim (2001) referem que o tamanho da menor expansão do trinucleotídeo GAA está fortemente correlacionado com a idade de início e com a taxa de progressão da doença, sendo que quanto menor a repetição, mais tardiamente os sintomas aparecem. SCHOLS et al. (1997) referem que o fenótipo é, parcialmente, determinado pelo tamanho da expansão dos trinucleotídios GAA, cuja influência é observada na idade de início; disartria; incapacidade motora e na progressão da doença. Afirma ainda que menores sequências de repetição GAA se correlacionem com ausência de cardiomiopatia e diabetes.

A reação da polimerase em cadeia (PCR) ou técnicas de *southern blot* são utilizadas diretamente para detectar a expansão GAA no primeiro intron do gene da frataxina, o qual é característica da AF. O diagnóstico definitivo é estabelecido pelos achados das repetições GAA expandidas (GAA>66) em ambos os alelos do gene da frataxina (SCHULZ et al., 2009).

Não foi realizado mapeamento genético neste paciente, mas podemos associar, a partir do conhecimento das bases moleculares da AF, que sua sequência de repetição GAA não seja tão extensa. Por isso, os sintomas se iniciaram mais tardiamente sem terem ocorrido cardiomiopatia e alterações glicêmicas. Além disso, Albano (2000) afirma que a AF não interfere na capacidade mental, memória ou controle emocional, e que o gênero não tem influência na evolução da doença.

Quanto aos aspectos relacionados ao tratamento da doença, o medicamento Idebenone é um

antioxidante lipossolúvel relacionado à coenzima-Q que demonstrou resultados promissores em testes pré-clínicos de fase 2 e, atualmente está sendo utilizado em testes de fase 3 (Di PROSPERO et al., 2007). Todavia, o paciente deste estudo não estava inscrito em nenhum destes testes e, sendo assim, sem acompanhamento de dose indicada ou sem orientação para sua utilização em uma fase específica da doença, não se observou nenhuma melhora clínica. Outras abordagens terapêuticas têm surgindo. A eritropoietina, por exemplo, aparenta aumentar a concentração da frataxina em testes *in vitro*, por meio de um mecanismo postranscricional (STURM et al., 2005) além de ter propriedades neuroprotetoras (PANDOLFO, 2008). A eritropoietina está atualmente sendo testada em testes clínicos pilotos, porém, como agente indutor da eritropoiese, esta droga é claramente um consenso para tratamentos à longo prazo da AF. Entretanto, existem alguns derivados da eritropoietina como a eritropoietina carbamilada, a qual não induz a eritropoiese, porém, é neuroprotetora em modelos experimentais de derrame, neuroinflamação e de trauma (PANDOLFO, 2008).

Assim, diferentes estratégias de tratamento são apontadas, visando as complicações fisiológicas que resultam da deficiência de frataxina, como por exemplo, a terapia de quelação do ferro com Deferiprone, o controle da glicemia com a droga antidiabética Pioglitazona e a melhora dos sintomas neurológicos com 5-hidroxitriptofano (TRUJILLO-MARTÍN et al., 2009).

Contudo, devido a estas drogas estarem atualmente disponíveis apenas para testes clínicos, estes tratamentos não foram recomendados para o paciente deste estudo.

Vale lembrar que em 2009, o paciente encontrava-se com 55 anos de idade e há 13 anos utiliza a cadeira de rodas, tendo se passado desde o início dos sintomas até a finalização deste trabalho 31 anos de evolução da doença.

## Conclusão

Um maior conhecimento a respeito do quadro clínico do paciente com Ataxia de Friedreich é muito importante, pois contribui para um diagnóstico mais rápido e preciso, além de favorecer o entendimento dos familiares. Por se tratar de um caso com manifestação tardia, diferentemente dos encontrados na literatura, a divulgação deste caso pode contribuir para um melhor diagnóstico e conhecimento da ataxia de Friedreich por parte dos profissionais de saúde. Além disso, é por meio deste conhecimento que

o indivíduo será capaz de autocuidar-se, melhorando seu modo de vida e o da sua família.

## Referências

- ALBANO, L. M. J. **Genética clínica e molecular das doenças neurológicas com mutações dinâmicas**. São Paulo: Manole, 2000. 185 p.
- ALBANO, L. M. J.; KIM, C. A. Análise clínica e molecular da ataxia de Friedreich: revisão de literatura. Revisão e ensaio. **Pediatria**, v. 23, n. 3, p. 241-250, 2001.
- CAMPANELLA, G. et al. Friedreich's ataxia in the south of italy: a clinical and biochemical survey of 23 patients. **Can. J. Neurol. Sci.** v. 7, n. 4, p. 351-357, 1980.
- DELATYCKI, M. B. Evaluating the progression of Friedreich ataxia and its treatment. **J. Neurol.** v. 256, supl. 1, p. 36-41, 2009.
- De MICHELE, G. et al. Age of onset, sex, and cardiomyopathy as predictors of disability and survival in Friedreich's disease: a retrospective study of 119 patients. **Neurology**, v. 47, n. 5, p. 1260-1264, 1996.
- Di PROSPERO, N. A. et al. Neurological effects of highdose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebocontrolled trial. **Lancet Neurol.** v. 6, n. 10, p. 878-886, 2007.
- DÜRR, A. et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. **N. Engl. J. Med.** v. 335, n. 16, p. 1169-1175, 1996.
- HUANG, Y. P. et al. MRI and CT features of cerebellar degeneration. **J. Formos Med. Assoc.** v. 92, n. 6, p. 494-508, 1993.
- LABELLE, H. et al. Natural history of scoliosis in Friedreich's ataxia. **J. Bone Joint Sur.** v. 68, n. 4, p. 564-572, 1986.
- Le DORZE, G. et al. A comparison of the prosodic characteristics of the speech of people with Parkinson's disease and Friedreich's ataxia with neurologically normal speakers. **Folia Phoniatr. Logop.** v. 50, n. 1, p. 1-9, 1998.
- MARUSICH, M. F. et al. Novel antibody-based

strategies for the rapid diagnosis of mitochondrial disease and dysfunction. *The Int. Jour. Biochem & Cell Biol.* v. 41, n. 10, p. 2081-2088, 2009.

MELO, M. et al. Ataxia de Friedreich e Diabetes Mellitus Estudo de uma Família. *Acta Med. Port.* v. 18, p. 479-484, 2005.

PANDOLFO, M. Friedreich Ataxia. *Arch. Neurol.* v. 65, n. 10, p. 1296-1303, 2008.

RINALDI, C. et al. Low-dose idebenone treatment in Friedreich's ataxia with and without cardiac hypertrophy. *J. Neurol.* v. 256, n. 9, p. 1434-1437, 2009.

SALISACHS, P. La historia natural de la enfermedad de Friedreich: a proposito de 13 casos. *Med. Clin.* v. 63, p. 1-10, 1974.

SCHOLS, L. et al. Friedreich's ataxia: revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain.* v. 120, n. 12, p. 2131-2140, 1997.

SCHULZ, J. B. et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nature Reviews Neurology*, v. 5, n. 4, p. 222-233, 2009.

STURM, B. et al. Recombinant human erythropoietin: effects on frataxin expression in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.* v. 35, n. 11, p. 711-717, 2005.

TRUJILLO-MARTÍN, M. M. et al. Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review. *Movement Disorders*, v. 24, n. 8, p. 1111-1124, 2009.

TYRER, J. H.; SUTHERLAND, J. M. The primary spino-cerebellar atrophies and their associated defects, with a study of the foot deformity. *Brain.* v. 84, p. 289-300, 1961.

---

Recebido em: 07/02/2010

Aceito em: 27/04/2010

Received on: 07/02/2010

Accepted on: 27/04/2010