

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SIMONE CARREIRO VIEIRA KARUTA

ANÁLISE DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA EM 21  
PACIENTES BRASILEIROS COM ATAXIA DE FRIEDREICH

CURITIBA

2014

SIMONE CARREIRO VIEIRA KARUTA

ANÁLISE DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA EM 21  
PACIENTES BRASILEIROS COM ATAXIA DE FRIEDREICH

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina Interna, Curso de Pós-graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador:

Prof. Dr. Hélio Afonso G. Teive

Co-orientador:

Prof. Dr. Arnolfo de Carvalho Neto

Curitiba

2014

Karuta, Simone Carreiro Vieira

Análise de Neuroimagem através do Tensor de Difusão em 21 pacientes brasileiros com Ataxia de Friedreich  
Curitiba, 2014  
x, 53 f.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde. Pós-graduação em Medicina Interna

1- Ressonância Magnética 2- Ataxia de Friedreich 3- Tensor de Difusão 4- Análise estatística baseada em tratos 5- Espessura cortical 6- Volumetria Cortical e Subcortical

I.Teive, Hélio Afonso Ghizoni



## PARECER

Aos cinco dias do mês de dezembro do ano de dois mil e quatorze, a banca examinadora constituída pelos Professores: **Dra. Liliam Pereira Ferrari** (UNIBRASIL), **Dr. Marcondes Cavalcante França Junior** (UNICAMP), **Dr. Paulo Breno Noronha Liberalesso** (PEQUENO PRINCIPE), **Dr. Dante Luiz Escuissato** (UFPR) e **Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive** (UFPR) – orientador, exarou o presente parecer sobre a tese elaborada por **SIMONE CARREIRO VIEIRA KARUTA** do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “ANÁLISE DE NEUROIMAGEM ATRAVÉS DO TENSOR DE DIFUSÃO EM 21 PACIENTES BRASILEIROS COM ATAXIA DE FRIEDREICH”. A Banca examinadora considerou que a aluna apresentou trabalho adequado para tese e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação** sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Doutora em Medicina Interna**. A banca considerou o trabalho de grande relevância à Saúde Pública, e recomendam a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Professora Dra. Liliam Pereira Ferrari

Professor Dr. Marcondes Cavalcante França Junior

Professor Dr. Paulo Breno Noronha Liberalesso

Professor Dr. Dante Luiz Escuissato

Professor Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

# TERMO DE APROVAÇÃO

SIMONE CARREIRO VIEIRA KARUTA

## ANÁLISE DE NEUROIMAGEM ATRAVÉS DO TENSOR DE DIFUSÃO EM 21 PACIENTES BRASILEIROS COM ATAXIA DE FRIEDREICH

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Curso de Pós-graduação em medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador:

Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive  
Departamento de Medicina Interna, UFPR

Prof. Dr. Paulo Breno Noronha Liberalesso  
Departamento de Neurologia Pediátrica, HPP

Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato  
Departamento de Radiologia, UFPR

Prof. Dra. Lilian Pereira-Ferrari  
Departamento de Genética, Escola Saúde, UniBrasil

Prof. Dr. Marcondes França Jr.  
Departamento de Neurologia, UNICAMP

Curitiba, 06 de dezembro de 2014

A Deus, O autor e consumidor de todas as coisas, Criador do Universo e de Toda Ciência, ao detentor de toda a sabedoria humana, e que mesmo assim me permite chamá-lo de Pai.

## AGRADECIMENTOS

A Deus. Porque dEle, por Ele e para Ele são todas as coisas. A Ele pertence todo o saber e toda a ciência. A Deus dedico todo este trabalho e o conhecimento adquirido através dele.

Ao meu esposo Carlos Eduardo e meus filhos Henrique e Rafael que não hesitaram em me apoiar nesta longa caminhada de trabalho. Que me compreenderam, me suportaram e me amaram acima de tudo. Não sei o que seria de mim sem vocês e não haveria razão de tanta dedicação se não fosse por vocês.

Aos meus pais que nunca mediram esforços para me proporcionar a melhor educação que poderiam, que me ensinaram que estudar e trabalhar dignifica o homem, e que me proporcionaram conhecer a Cristo e a Ele atribuir todas as minhas conquistas

A minha irmã Renatinha que sempre, como fiel escudeira esteve ao meu lado, sendo apoiadora, amiga e companheira. A você meu carinho e amor.

Ao meu orientador Prof. Dr. Hélio Teive, que me acolheu em seu ambulatório em 2009 e preencheu minha mente com conhecimento, idéias e planos neurológicos. Por sua orientação na realização desta tese meu muito obrigado. Mas também deixo aqui registrada minha profunda admiração pelo médico por traz do professor, pelo desprendimento com que trata seus subordinados, pela igualdade com que trata os menores ou os menos favorecidos, pela imensa quantidade de informações neurológicas que compartilha sem medo de perdê-las, por ser um ser humano admirável. É uma honra conviver com o senhor.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Arnolfo de Carvalho Neto que acreditou no projeto e dispendeu de seu tempo e conhecimento para tornar possível a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Emerson Gasparetto e aos físicos Tadeu Kubo e Thomas Doring que com tanta paciência e dedicação me introduziram ao mundo da neuroimagem, tornando brilhante toda a análise de imagem desta tese. Sem palavras para agradecê-los.

Ao Prof. Dr. Salmo Raskin que de uma forma fantástica e desprendida dedicou seu tempo e abriu as portas de seu laboratório de genética para a realização de todas as análises moleculares dos pacientes selecionados. Dr Salmo o senhor é incrível!

Aos colegas e residentes do Hospital de Clínicas que auxiliaram na realização desta tese

Aos colegas e residentes do Hospital Pequeno Príncipe que sempre foram incentivadores e apoiadores deste projeto

Enfim, a todos que de alguma forma foram parte integrante da execução deste trabalho, a vocês meu Muito Obrigado!

Sonhar é transportar-se em asas de ouro e aço  
Aos páramos azuis da luz e da harmonia;  
É ambicionar o céu; é dominar o espaço  
Num vôo poderoso e audaz da fantasia.  
Fugir ao mundo vil, tão vil que, sem cansaço,  
Engana, e menospreza, e zomba, e calunia;  
Encastelar-se, enfim, no deslumbrante Paço  
De um sonho puro e bom, de paz e de alegria.  
É ver no lago um mar, nas nuvens um castelo,  
Na luz de um pirilampo um sol pequeno e belo;  
É alçar constantemente o olhar ao céu profundo.  
Sonhar é ter um grande ideal na inglória lida:  
Tão grande que não cabe inteiro nesta vida,  
Tão puro que não vive em plagas deste mundo

Helena Kolody

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....</b>	<b>viii</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>x</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
<b>1- HISTÓRICO.....</b>	<b>3</b>
<b>2- ASPECTOS CLÍNICOS.....</b>	<b>5</b>
<b>3- CLASSIFICAÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>4- EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
<b>5- ETIOLOGIA GENÉTICA.....</b>	<b>12</b>
<b>6- RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....</b>	<b>13</b>
6.1 – Tensor de Difusão .....	14
6.2 – Análise de imagem baseada em superfície cortical .....	15
6.3 – Neuroimagem na Ataxia de Friedreich .....	16
<b>7 – TRATAMENTO .....</b>	<b>17</b>
7.1 – Quelantes de Ferro.....	17
7.2 – Agentes antioxidantes.....	17
7.3 – Terapia Gênica .....	18
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>20</b>
<b>1- SELEÇÃO DE PACIENTES .....</b>	<b>20</b>
<b>2- AVALIAÇÃO CLÍNICA .....</b>	<b>20</b>
<b>3- ANÁLISE GENÉTICO MOLECULAR .....</b>	<b>21</b>
<b>4- PROTOCOLO DE PESQUISA .....</b>	<b>21</b>
<b>5- ESCALAS DE AVALIAÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>6- NEUROIMAGEM .....</b>	<b>22</b>
6.1 – Ressonância Magnética .....	22
6.2 – Imagem por Tensor de Difusão e TBSS .....	22
6.3 – Espessura cortical e volumetria .....	23
<b>7- ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>23</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
<b>1 – DADOS CLÍNICOS GERAIS.....</b>	<b>24</b>
<b>2 – ANÁLISE POR TENSOR DE DIFUSÃO E TBSS .....</b>	<b>25</b>
<b>3 – ESPESSURA CORTICAL E VOLUMETRIA .....</b>	<b>28</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>38</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>45</b>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO FENOTÍPICA DAS ATAXIAS HEREDITÁRIAS...	9
TABELA 2 - CLASSIFICAÇÃO DAS ATAXIAS POR ANITA HARDING, 1993.....	10
TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO GENOTÍPICA DAS ATAXIAS HEREDITÁRIAS...	11
TABELA 4 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES COM AF.....	24
FIGURA 1 - DIMINUIÇÃO DA FA NOS PEDÚNCULOS CEREBELARES INFERIORES.....	25
FIGURA 2 - DIMINUIÇÃO DA FA NO STRIATUM (FASCÍCULOS LONGITUDINAL INFERIOR E FRONTO-OCCIPTAL INFERIOR).....	26
FIGURA 3 - DIMINUIÇÃO DA FA NOS TRATOS CORTICOESPINHAIS.....	26
TABELA 5 - COMPARAÇÃO DOS VALORES DE FA, MD, AD E RD ENTRE PACIENTES COM AF E O GRUPO CONTROLE.....	27
FIGURA 4 - ESPESSURA CORTICAL DIMINUÍDA NO GIRO PRÉ CENTRAL ESQUERDO.....	28
TABELA 6 - COMPARAÇÃO DA ESPESSURA CORTICAL E VOLUMETRIA ENTRE OS PACIENTES COM AF E O GRUPO CONTROLE.....	29
TABELA 7 - ANÁLISE DO VOLUME VS. SARA.....	29
TABELA 8 - CORRELAÇÕES ENTRE NEUROIMAGEM, PRESENÇA DE DISFAGIA E EXPANSÃO NO ALELO 1.....	30

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>AD</b>	Difusividade axial
<b>AF</b>	Ataxia de Friedreich
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>DTI</b>	Imagem de Tensor de Difusão
<b>FA</b>	Anisotropia Fracionada
<b>FAAR</b>	Ataxia de Friedreich com reflexos retidos
<b>FXN</b>	Frataxina
<b>GAA</b>	Guanina – adenina – adenina
<b>Kb</b>	Kilobase
<b>Kg</b>	kilograma
<b>LOFA</b>	Ataxia de Friedreich de início tardio
<b>MD</b>	Difusividade média
<b>mg</b>	miligrama
<b>PCR</b>	Reação em cadeia de polimerase
<b>QI</b>	Coefficiente de inteligência
<b>RD</b>	Difusividade radial
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>ROI</b>	Regiões de interesse
<b>TBSS</b>	Estatística espacial baseada na análise de tratos
<b>VBA</b>	Análise baseada em voxel
<b>VLOFA</b>	Ataxia de Friedreich de início muito tardio
<b>±</b>	mais ou menos
<b>%</b>	por cento
<b>&lt;</b>	menor

## RESUMO

A Ataxia de Friedreich (AF) é a ataxia hereditária mais comum entre as ataxias recessivas. Um dado consistente encontrado nos pacientes com AF é o achado de atrofia de medula cervical visualizada através da análise das imagens de Ressonância Magnética (RM). Apesar disso, exames neuropatológicos nos pacientes com AF revelam perda neuronal em núcleos de substância cinzenta e degeneração dos tratos de substância branca localizados na medula espinhal, no tronco e no cerebelo. Usando a imagem de tensor de difusão (DTI) e a estatística espacial baseada em análise de tratos (TBSS) testamos a hipótese de que o dano de substância branca nos pacientes com AF é muito mais extenso do que previamente descrito e que provavelmente envolve regiões que aparentemente são consideradas normais nos exames de imagem convencionais. Investigou-se também possíveis diferenças existentes entre a espessura cortical cerebral e os volumes corticais e subcorticais cerebelares dos pacientes com AF e o grupo controle. Este estudo transversal incluiu 21 pacientes geneticamente positivos para a expansão da AF e 17 casos controle que submeteram-se a exame de RM cerebral com scanner de 1,5T. Quantificamos a gravidade da ataxia usando a escala para avaliação e graduação da ataxia (SARA). As imagens de tensor de difusão foram realizadas e os dados de difusão foram analisados através do Toolbox FMRIB's no FSL 4.1 com objetivo de identificar os decréscimos na fração de anisotropia (FA) em regiões específicas cerebrais e também quantificar as difusividades média, axial e radial (MD, AD, RD) nos pacientes. A reconstrução cortical e a segmentação volumétrica foram realizadas utilizando a versão 4.0.5 do Freesurfer. O maior decremento de FA foi encontrado no pedúnculo cerebelar inferior esquerdo, radiação talâmica posterior, fórceps maior, fascículos fronto-occipital inferior esquerdo e corpo caloso, com nível de significância de  $p < 0.01$ . Nenhuma correlação significativa foi estabelecida entre os valores de FA, AD, MD, RD e os achados clínicos, escore da SARA e as expansões genéticas. Os pacientes com AF apresentaram redução na espessura cortical do giro pré central esquerdo ( $p < 0.05$ ), nos volumes subcorticais de substância branca cerebelar bilateral ( $p < 0.05$ ), e diferenças significativas nas medidas do córtex cerebelar bilateral. Houve uma forte correlação entre os maiores escores da SARA e os menores valores de  $p$  para o volume de substância branca pela análise de superfície, mas não houve positividade na correlação da SARA com as alterações de espessura cortical. As técnicas de DTI e TBSS claramente demonstram um envolvimento cerebral e cerebelar nos pacientes com AF, parcialmente explicando o fenótipo clínico da doença. Relatamos aqui importantes achados de neuroimagem tanto cerebrais quanto cerebelares utilizando técnicas para mensuração de espessura cortical cerebral e volumes corticais e subcorticais cerebelares nos pacientes com AF. Estes achados sugerem uma disfunção neuronal muito maior do que previamente relatada. Estudos posteriores com amostras mais significativas são necessários na tentativa de correlações entre exames de imagem, quadro clínico, escalas de avaliação de ataxia e alterações genéticas

Palavras-chaves: Ressonância Magnética; Ataxia de Friedreich; Imagem de Tensor de Difusão; Estatística espacial baseada na análise de tratos; Espessura cortical cerebral; Volumes corticais e subcorticais.

## ABSTRACT

Friedreich's ataxia (FRDA) is the most common hereditary ataxia and thinning of the cervical spinal cord is a consistent observation in Magnetic resonance imaging (MRI), although neuropathological examination in FRDA reveals neuronal loss in gray matter (GM) nuclei and degeneration of white matter (WM) tracts in the spinal cord, brainstem and cerebellum. Using diffusion-tensor (DTI) imaging and tract-based spatial statistics (TBSS) we tested the hypothesis that WM damage in FRDA is more extensive than previously described and probably involves normal-appearing WM. We also investigated possible differences in cerebral cortical thickness and cerebellar cortical and subcortical volumes between FRDA patients and controls. This transversal study included 21 genetically confirmed FRDA patients and seventeen controls that underwent structural MRI of the brain on a 1.5 T scanner. We quantify the severity of ataxia using SARA scale. DTI was performed and diffusion data were analyzed using FMRIB's Diffusion Toolbox in FSL 4.1 in order to identify Fractional anisotropy (FA) decreases in specific brain regions and also the mean, radial and axial diffusivities (MD, RD, AD). Cortical reconstruction and volumetric segmentation were performed using FreeSurfer version 4.0.5. The greatest decreases in FA were in the left superior cerebellar peduncle, left posterior thalamic radiation, major forceps, left inferior fronto-occipital fasciculus and corpus callosum and had a significance level of  $p < 0.01$ . No significant correlation between FA, AD, MD and RD values and the clinical findings, SARA scores and genetic expansion was found. FRDA patients had reduced cortical thickness in the left precentral gyrus ( $p < 0.05$ ), lower subcortical volume in the left and right cerebellar WM ( $p < 0.05$ ) and significant differences in the left and right cerebellar cortex. There was a strong correlation between a higher SARA score and lower surface-based WM volume  $p$  values, but no positive correlation between precentral cortical thickness and SARA score. DTI and TBSS techniques clearly demonstrate the extensive cerebral and cerebellar involvement in FRDA, partially explaining the clinical phenotype of the disease. We also have reported important brain and cerebellar neuroimaging findings using techniques for measuring brain cortical thickness and cerebellar cortical and subcortical volumes in FRDA patients. These findings suggest that FRDA involves a more widespread neuronal dysfunction than previously thought. Further studies are needed with larger samples to correlate clinical, genetic findings and ataxia scores with the imaging findings.

Keywords: Magnetic Resonance; Friedreich ataxia; Diffusion Tensor Imaging; Tract-based spatial statistics; Brain Cortical Thickness; Cortical and Subcortical volumes.

## INTRODUÇÃO

A semântica da palavra ataxia foi analisada de uma forma mais profunda no trabalho publicado por Bell e Carmichael em 1939 numa revisão de 663 casos de ataxia. Ataxia literalmente significa falta de ordem e denota uma síndrome clínica de incoordenação causada por alterações cerebelares e de suas vias aferentes e eferentes. Já na época de Hipócrates este termo era utilizado para descrever instabilidade mas sem correlação plena com doenças específicas (Klockgether, 2000). Já no século 19, o termo ataxia foi empregado pela primeira vez por Duchenne para definir tabes dorsalis.

Ataxia de Friedreich (AF), uma degeneração espinocerebelar, é por definição a ataxia autossômica recessiva mais comum e que envolve cerebelo, medula espinhal e nervos periféricos. Geralmente, os sintomas iniciam ao redor da puberdade e englobam ataxia de marcha, disartria, perda dos reflexos, nistagmo, cifoescoliose e *pés cavus*. Doença cardíaca normalmente está presente e a morte destes pacientes deve-se a falência cardíaca ou a arritmias. Diabetes ocorre em aproximadamente 1/3 dos pacientes e a maior parte deles estará confinado a cadeira de rodas com 15 a 20 anos de doença (Pandolfo, 2008). Neuropatia auditiva e distúrbios urinários são encontrados em uma menor porcentagem de pacientes com a doença (Parkinson e cols., 2013). Estudos recentes apontam para uma lentificação no processamento de informações nos pacientes com AF (Corben e cols., 2006). Uma variedade de outros sintomas pouco relatados também faz parte da síndrome neurológica como: tremor, epilepsia, malformações congênitas, maior incidência de depressão e transtornos afetivos, distúrbios vasomotores e hiposmia (Parkinson e cols., 2013; Adermann e cols., 1976; Connely e cols., 2003).

Com o desenvolvimento da neuroimagem, especificamente da Ressonância Magnética (RM), esta se tornou uma grande aliada no diagnóstico diferencial da AF. Alguns trabalhos importantes relataram a existência de alterações significativas na medula espinhal e de pequena atrofia cerebelar. Os estudos de Wessel e cols. em 1989 comprovaram em 10 pacientes a existência de atrofia de medula cervical e o estudo de Klockgether e cols. em 1991 apontou importante atrofia de medula espinhal e pequena atrofia cerebelar em 14 pacientes com a doença.

Na atualidade, sabe-se que o envolvimento cerebral, cerebelar e de medula espinhal na AF é mais extenso do que se pensava anteriormente. Muitos estudiosos avaliaram, inclusive, histologicamente as alterações cerebelares da doença, (apesar da atrofia cerebelar não ser proeminente neste tipo de ataxia) e pontuaram a conhecida atrofia progressiva do núcleo dentado (Koeppen e cols., 2011).

Iniciaram-se então as pesquisas nos pacientes com AF utilizando as técnicas de ressonância funcional, incluindo Imagem de Tensor de Difusão (DTI), estatística espacial baseada na análise de tratos (TBSS), espessura cortical e volumetria, na tentativa de justificar a sintomatologia e o fenótipo da AF e correlacionar as alterações aos achados clínicos, gravidade da doença e alterações genéticas (Della Nave e cols., 2008).

Os estudos sobre neuroimagem e métodos de pós processamento, incluindo este, seguem na tentativa de explicar de forma clara a relação entre alterações in vivo de ressonância magnética e os sintomas da AF.

Este estudo é inédito não somente pela análise de pacientes com Ataxia de Friedreich através das técnicas de tensor de difusão e pós processamento através de TBSS, além de análise de espessura cortical e volumetria, mas também pelo fato de ser a maior casuística mundial publicada até o momento.

# REVISÃO DA LITERATURA

## 1 - HISTÓRICO

O termo ataxia começou a ser utilizado para designar doenças em meados do século 19, quando Duchenne utilizou o termo ataxia locomotora para descrever tabes dorsalis. No século 20, classificações baseadas em categorias neuropatológicas, como atrofia olivopontocerebelar, atrofia cerebelar cortical ou degeneração espinocerebelar começaram a ser utilizadas. Contudo, um consenso de uma classificação apropriada para estas degenerações cerebelares nunca foi alcançado. Mas este cenário foi modificado nos anos 80 com o trabalho de Harding. Harding claramente reconheceu as inconsistências das classificações neuropatológicas e conseqüentemente propôs uma nova classificação baseada principalmente na clínica e nos critérios genéticos (Harding, 1981). Concomitantemente, com o advento de novos métodos de análise da genética molecular, muitas ataxias tiveram seus *links* cromossômicos descritos possibilitando a identificação dos primeiros genes relacionados a ataxia nos anos 90.

Nikolaus Friedreich (1825-1882), patologista e neurologista alemão, que era fascinado pelas lesões de medula espinhal e que devotou parte importante de sua vida ao estudo neuropatológico das colunas anterolaterais e dorsais da medula, descreveu a doença em 1863 (Friedreich, 1863 apud Parkinson e cols., 2013). Ele descreveu seis pacientes em duas famílias (Keppel Hesslink, 1986; Koeppen e cols., 2013). Mais tarde (1876/1877) ele adicionou mais três pacientes a sua descrição (Friedreich, 1877 apud Koeppen, 2013). Uma paciente típica, Charlotte L, de 49 anos, iniciou com seus sintomas aos 18 anos de idade e foi admitida ao Hospital em 1862. Em 1876 ela já não podia andar, apresentava nistagmo, tremor cefálico, dificuldade de equilíbrio e cifoescoliose. Suas pernas estavam paralisadas, o pé em equinovarus e a sensibilidade de membros inferiores estava comprometida.

Friedreich descreveu:

“A fala é de grande distorção, mais do que quando recebeu alta de nossa clínica há 13 anos atrás. A paciente articula tão mal que dificilmente consegue-se entender as palavras... E as pupilas não demonstram anormalidades... A coordenação locomotora dos membros superiores está comprometida em seu mais alto nível, muito mais do que em sua primeira visita a clínica... a escrita se tornou praticamente impossível; direcionar a colher para a boca... acontece baseado em muitos outros movimentos de desvio na tentativa de corrigir o movimento

para o alvo. Fechar os olhos não piora os sintomas atáxicos... Um estímulo efetivo na sola do pé gera reflexos cutâneos vivos; ainda os reflexos tendíneos de Erb estão ausentes.”

Ele diferenciou a ataxia de tabes dorsalis baseando-se na idade precoce de início da doença, tendência hereditária, progressão lenta, e a ausência de perdas sensitivas nos estágios iniciais (Tyrrer, 1975).

A análise dos quatro pacientes *postmortem* mostraram degeneração das colunas dorsais. A microscopia mostrou atrofia e desmielinização neurogênica. A coluna de Clarke e o núcleo do hipoglosso demonstravam degeneração. Friedreich também observou em três pacientes degeneração gordurosa do coração, a qual ele associou a possível causa da morte.

Sua crença de que havia descoberto uma nova doença era controversa. Muitos acreditavam que sua descrição baseava-se em uma variante de tabes dorsalis ou de esclerose múltipla (Friedreich, 1863 apud Koeppen, 2013; Keppel Hesselink, 1986). Mas, Gowers reconheceu “Ataxia locomotora familiar ou AF” em 1880 e em seu manual (1886) comenta sobre 65 casos em 19 famílias e menciona 57 casos revisados por Everett Smith em 1885. Um ano depois, Bury resumiu 100 casos (Pearce, 2004)

A aprovação das conclusões de Friedreich, no entanto, tiveram que esperar a demonstração de Charcot que avaliou uma menina jovem que sofria de ataxia hereditária e que não preenchia os critérios diagnósticos para tabes dorsalis ou esclerose múltipla.

Em 1988 o gene da AF foi mapeado no cromossomo 9 por Chamberlain e cols.. Posteriores pesquisas confirmaram estes resultados e delimitaram a região do gene a um segmento de 150Kb no cromossomo região 9 locus q13. Em 1996 Campuzano e cols. detectaram em, aproximadamente, 96% dos pacientes com AF uma expansão do trinucleotídeo GAA (guanina, adenina e adenina) no intron 1 do gene *X25* que codifica uma proteína chamada Frataxina, cuja função ainda é desconhecida.

## 2 – ASPECTOS CLÍNICOS

A AF é uma desordem de herança autossômica recessiva e a mais comum das ataxias hereditárias (Harding e Hewer, 1983), com uma prevalência de aproximadamente 1:30.000. Muitos esforços foram dispensados nas tentativas de definir a doença tanto clínica quanto geneticamente. O primeiro critério proposto para o diagnóstico incluía ataxia progressiva de marcha sem remissão, disartria, perda de sensibilidade vibratória e propriocepção nos membros inferiores, fraqueza muscular, arreflexia tendínea nos membros inferiores e início dos sintomas antes dos 20 anos de idades (Geoffroy e cols., 1976). Posteriormente estes critérios foram modificados, sendo que o limite de idade para o início da doença passou a ser de 25 anos e a conclusão de que os sintomas de disartria, sinais de disfunção dos tratos piramidais e as alterações de sensibilidade poderiam estar presentes somente após 5 anos do início da doença (Harding 1981). Outras manifestações também foram descritas como escoliose e pés cavus, atrofia óptica, nistagmo e surdez. Evidências de cardiomiopatia no eletrocardiograma também foram encontradas (Harding e Hewer 1983). DM, intolerância a glicose e redução da resposta insulínica a arginina foram descritos por Harding em 1981 e posteriormente por Finocchiaro e cols. em 1988.

O primeiro sintoma é usualmente instabilidade de marcha (Harding, 1981; Filla e cols., 1990; Dürr e cols., 1996; Delatycki e cols., 1999), apesar de que a escoliose já pode estar presente quando os sintomas neurológicos aparecem, e em casos raros, a cardiomiopatia hipertrófica é diagnosticada antes dos sintomas atáxicos iniciarem. Ataxia mista (cerebelar e sensitiva) é o sintoma cardinal. Esta ataxia afeta o tronco e os membros e tem caráter progressivo comprometendo inclusive a realização das atividades da vida diária como vestir-se, escrever ou carregar utensílios. A doença tem caráter eminentemente progressivo apesar de relatos de estabilidade do quadro clínico ao início da AF (Pandolfo, 2008). Com a evolução da doença a marcha torna-se muito instável gerando quedas e a necessidade de constante suporte. A coordenação motora fina deteriora-se e a dismetria e o tremor intencional tornam-se evidentes. Fraqueza muscular de origem central é um sintoma marcante na AF em fases avançadas, sendo que algum grau de amiotrofia, principalmente nas mãos pode ser encontrado. Em média, 10 a 15 anos após o início da doença, os pacientes perdem a capacidade de deambular, sentar e permanecer em pé sem suporte. Mas é importante lembrar que a evolução da doença é variável. A disartria é uma característica de aparecimento precoce na doença e progride até a fala torne-se incompreensível. Com o avanço da doença, os pacientes também

apresentam disfagia principalmente para líquidos o que pode gerar adaptações nas consistências alimentares assim como uso de sondas enterais para alimentação. O nistagmo não é a alteração ocular mais comum na AF mas encontramos com frequência instabilidade de fixação e a velocidade de sacadas alteradas (“*square wave jerks*”). A cognição destes pacientes normalmente está preservada apesar de que alterações sutis nas funções executivas podem ser encontradas (Pandolfo, 2008).

Patologicamente, vulnerabilidade específica de diferentes tipos de neurônios é evidente. O sistema somatosensorial que leva informações proprioceptivas para o cérebro e cerebelo está afetado de forma precoce e severa. Os neurônios sensoriais primários localizados nos gânglios das raízes dorsais estão atrofiados e desaparecem de forma precoce na evolução da doença. Esta perda leva a uma neuropatia periférica sensorial e axonal e a atrofia das colunas posteriores da medula espinhal que justifica a perda de sensibilidades vibratórias e de propriocepção nestes pacientes (componente sensitivo da ataxia). A perda de neurônios no núcleo torácico posterior resulta em atrofia dos tratos espinocerebelares e perda do *input* proprioceptivo para o cerebelo o que causa, juntamente com a atrofia do núcleo denteado, o componente cerebelar da ataxia. Atrofia corticocerebelar e perda das células de Purkinje podem ser de graus leve a moderados e ocorrem geralmente de forma tardia na apresentação da doença, justificando assim a falta de atrofia cerebelar durante grande parte do curso da doença. Envolvimento dos neurônios sensoriais visuais e suas vias pode ser encontrado, justificando a atrofia óptica que pode estar presente. Com relação a motricidade, o principal achado é uma degeneração progressiva dos tratos corticoespinhais (Parkinson e cols., 2013).

A cardiomiopatia hipertrófica é detectada através de ecocardiografia na maioria dos pacientes, mas normalmente estas alterações são assintomáticas. Por outro lado o eletrocardiograma é quase sempre anormal na fase de repolarização, indicando que uma doença cardíaca subclínica seria praticamente universal dos pacientes com AF. Quando presentes os sintomas cardíacos consistem em palpitações e falta de ar. Em poucos casos a cardiopatia progride a ponto de gerar arritmias e óbito. Patologicamente, há uma real hipertrofia dos cardiomiócitos no início da doença, seguida de perda destas células e substituição das mesmas por tecido conjuntivo com a progressão do quadro. Focos de necrose assim como depósitos de ferro podem ser vistos nas células miocárdicas sobreviventes (Geoffroy e cols., 1976; Ackroyd e cols., 1984; Dürr e cols., 1996; McCabe e cols., 2000).

A cifoesciose e *pés cavus* são anormalidades esqueléticas comumente encontradas nos pacientes com AF e como elas estão presentes também em outras enfermidades neuromusculares provavelmente sejam secundárias ao envolvimento do sistema nervoso. Estas anormalidades dificultam ainda mais a função respiratória, assim como a marcha instável e a ataxia já presentes nestes pacientes (Geoffroy e cols., 1976; Ackroyd e cols., 1984; Dürr e cols., 1996; McCabe e cols., 2000; Milbrandt e cols., 2008).

A DM é muito mais frequente em pacientes com AF do que na população em geral. Uma combinação de resistência à insulina e inadequada resposta insulínica contribuem para a DM na AF; ambas as formas são secundárias à disfunção mitocondrial que ocorre nesta doença (Pandolfo, 2008; Corben e cols., 2012).

Perda auditiva e neuropatia auditiva são alterações relativamente comuns nos pacientes com AF. A prevalência varia entre 8 a 39% (Geoffroy e cols., 1976; Harding, 1981; Schöls e cols., 1997). A percepção sonora nestes pacientes é tipicamente normal ou pode apresentar deficiências muito pequenas, praticamente imperceptíveis. No entanto, quase todos os pacientes apresentam desordem de condução nas vias auditivas centrais, o que leva clinicamente a uma redução de aproximadamente 50% no entendimento das informações faladas durante o dia-a-dia (Rance e cols., 2010).

Distúrbios esfinterianos são pouco estudados na AF mas sua prevalência gira em torno de 7 a 41% (Andermann e cols., 1976; Filla e cols., 1990). Urgência urinária gerando incontinência urinária é a alteração mais comum na doença (Vezina e cols., 1982; Nardulli e cols., 1992).

Em se tratando de alterações cognitivas, apesar de Geoffroy e cols. em 1976 terem relatado uma diminuição no coeficiente de inteligência (QI) dos pacientes com AF, atualmente os estudos tem concluído que a cognição destes pacientes não está afetada, mas sim, há um processamento lentificado das informações (Corben e cols., 2006). Mais recentemente, Manton e cols. (2006) mostraram alterações na capacidade de realização de atividades de percepção visual e visuoespaciais, fluência verbal e motora e tempo de reação mental. De Nóbrega e cols. (2007) relataram que nos pacientes com AF há uma piora significativa nos testes fonêmicos e de fluência de ação, mas não há alterações na fluência semântica, o que fala a favor de uma disfunção pré frontal ou das vias cerebelares pré frontais. Klopper e cols. (2011) encontraram déficits na atenção voluntária e na memória de trabalho nos pacientes

com a ataxia. Levando em conta todos estes estudos, interrupções nos circuitos cérebro-cerebelares provavelmente são de suma importância na AF.

Uma variedade de outras características foram reportadas como estando presentes na AF. Dentre elas estão os tremores, epilepsia, malformações congênitas, depressão, desordens afetivas, fadiga, distúrbios vasomotores, hiperhidrose e hiposmia (Geoffroy e cols., 1976; Andermann e cols., 1976; Epstein e cols., 2008; Filla e cols., 1990; Connely e cols., 2003).

Uma variabilidade fenotípica grande foi descrita por Pandolfo e cols. em 1998, assim como algumas formas atípicas de AF. Nestas formas, nem todos os critérios diagnósticos são preenchidos e estas se diferenciam da apresentação clássica principalmente pela idade de início dos sintomas e pela forma de progressão da doença. Descritos na literatura, podemos encontrar como formas atípicas a FARR (ataxia de Friedreich com reflexos retidos); LOFA (ataxia de Friedreich de início tardio); VLOFA (ataxia de Friedreich de início muito tardio). As manifestações clínicas das formas atípicas englobam a ataxia como sintoma proeminente mas uma menor manifestação de sintomas não neurológicos (Coppola e cols., 1999). Estas formas carregam o mesmo mecanismo mutacional que a AF.

### **3 – CLASSIFICAÇÃO DAS ATAXIAS**

Várias classificações já foram propostas para as ataxias hereditárias, incluindo a de Holmes (que dividia as ataxias em: 1. de início precoce: AF e 2. de início tardio: ataxia de Marie), de Greenfield, a de Konigsmark e Weiner, a de Barbeau e cols., a classificação da Federação Mundial de Neurologia, da Organização Mundial de Saúde, a de Currier e Subramony e finalmente a de Harding (Arruda e Teive, 1997). Entre as mais famosas e mais utilizadas está a classificação de Anita Harding que inclui a AF dentro do grupo de ataxias de origem desconhecida de origem precoce (Arruda e Teive, 1997; Harding, 1981).

Classificação das ataxias hereditárias e paraplegias -Harding, 1981

- I. Desordens congênitas de etiologia desconhecida
- II. Desordens atáxicas com defeito metabólico conhecido ou outras causas
  - Desordens metabólicas
  - Desordens por defeito de reparação do DNA
  - Ataxia telangiectasia
- III. Desordens atáxicas de etiologia desconhecida

Ataxia cerebelar de início precoce (< 20 anos)

Ataxia de Friedreich

Ataxia cerebelar de início tardio (> 20 anos)

Ataxia cerebelar autossômica dominante (ACAD)

Tipo I (com atrofia óptica/oflalmoplegia/demência/sinais exirapiramidais/amiotrofia)

Tipo 2 (com degeneração de retina)

Tipo 3 (forma "pura")

Tipo 4 (com mioclonia e surdez)

Ataxia autossômica dominante periódica

IV. Paraplegia espástica hereditária

Papaplegia espástica "pura"

Paraplegia espástica complicada

Apesar desta classificação ter norteado o estudo das ataxias e organizado de forma categórica as subclasses da ataxia, nos anos subsequentes várias outras classificações foram propostas. Em todas estas classificações a AF faz parte das ataxias de início precoce (Tabela 1 e 2).

Tabela 1. Classificação fenotípica das ataxias hereditárias (Palau e Sevilla, 1995)

---

**Ataxias de início precoce**

Ataxia de Friedreich, ligada ao cromossomo 9q (*locus* FRDA). Variantes fenotípicas: LOFA, FARR.

Ataxia cerebelar tipo Friedreich, sem miocardiopatia e não ligada ao *locus* FRDA.

Ataxia com deficiência de vitamina E (gene-TTP)

**Ataxias de início tardio**

Ataxias cerebelares autossômicas dominantes (ADCA)

Tipo I HARDING: SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA4 com neuropatia sensitiva, outros *loci*

Tipo II HARDING: SCA7

Tipo III HARDING: SCA5 outros *loci*.

Ataxias idiopáticas com mutações nos genes SCA

Ataxia episódica com mioquimia (gene KCNA1)

---

Tabela 2. Classificação das ataxias de Anita Harding (1993)

<p><b>I – Ataxias hereditárias congênitas</b></p> <p>a) <i>Ataxia congênita com retardo mental, espasticidade</i> (inclui a hipoplasia ponto-neocerebelar e das células granulosas): herança autossômica dominante, recessiva e ligada ao X.</p> <p>b) <i>Ataxia congênita com hiperpnéia episódica, movimentação ocular anormal e retardo mental</i> (síndrome de Joubert: herança autossômica recessiva).</p> <p>c) <i>Ataxia congênita com retardo mental e aniridia parcial</i> (síndrome de Gillespie: herança incerta).</p> <p>d) <i>Síndrome do desequilíbrio, descrita principalmente na Escandinávia, de herança autossômica recessiva.</i></p>	<p>Doença de Wilson Lipofuccinose ceróide Sialidose Deficiência da arilsulfatase C (herança ligada ao X)</p> <p><b>c) Ataxias associadas a patologias com reparo de DNA deficiente</b></p> <p>Ataxia-telangiectasia Xeroderma pigmentosum Síndrome de Cockayne</p>
<p><b>II – Síndromes atáxicas hereditárias com defeitos metabólicos conhecidos</b></p> <p><b>a) Ataxias intermitentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Com hiperamoniemia (defeitos do ciclo da uréia) Hiperornitinemia, deficiência de argininosuccinase, deficiência de arginase e deficiência da ornitino-transcarbamilase (citrulinemia).</li> <li>• Aminoacidúrias Doença de Hartnup, acidemia isovalérica, cetoacidúria de cadeia ramificada intermitente.</li> <li>• Alterações no metabolismo do piruvato e lactato Deficiência da piruvato-desidrogenase, deficiência da piruvato-carboxilase, síndrome de Leigh, deficiências múltiplas da carboxilase.</li> </ul> <p><b>b) Ataxias progressivas</b></p> <p>Deficiência da hexoaminidase Distúrbios do armazenamento da esfingomielina Colestanolose Leucodistrofias Encefalomiopatias mitocondriais Abeta ou hipobetalipoproteinemia Deficiência isolada da vitamina E Deficiência parcial da fosforibosil-hipoxantina-guanina-transferase (HGPRT)</p>	<p><b>III – Síndromes atáxicas hereditárias de etiologia desconhecida</b></p> <p><b>a) de início precoce (&lt; 20 anos)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia de Friedreich</li> <li>• Ataxias cerebelares com início precoce associadas à Retenção dos reflexos tendinosos (EOCA) Hipogonadismo Mioclônus (síndrome idiopática de Ramsay Hunt) Surdez na infância Surdez congênita Atrofia ótica e retardo mental (incluindo a síndrome de Behr) Catarata e retardo mental (síndrome de Marinesco-Sjögren) Retinopatia pigmentar</li> </ul> <p><b>b) de início tardio (&gt; 20 anos) com etiologia desconhecida</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxias cerebelares autossômicas dominantes (ADCA) I – Oftalmoplegia/atrofia ótica, demência, manifestações extrapiramidais (incluindo a doença de Machado-Joseph) II – Retinopatia pigmentar, oftalmoplegia e manifestações extrapiramidais III – Forma "pura" de início tardio (acima de 50 anos)</li> <li>• Outras doenças progressivas dominantes</li> <li>• Ataxia cerebelar autossômica dominante periódica</li> <li>• Ataxia de início tardio autossômica recessiva</li> <li>• Ataxias de início tardio idiopáticas</li> </ul>

Tabela 3. Classificação genética das ataxias hereditárias (Conner e Rosenberg 1997)

Ataxias	Locus/Repetições	Manifestações fenotípicas
SCA1 (HAD)	6p22-p23/CAG	Ataxia com oftalmoparesia, sinais piramidais e extrapiramidais
SCA2 (HAD)	12q23-24.1	Ataxia com movimentos sacádicos lentos e poucos sinais piramidais e extrapiramidais
SCA3 (HAD)	14q24.3-qter	Ataxia com oftalmoparesia e sinais variáveis piramidais e extrapiramidais
SCA4 (HAD)	16q22.1	Ataxia com movimentos oculares normais, neuropatia sensorial axonal e sinais piramidais
SCA5 (HAD)	11 (região centromérica)	Ataxia e disartria
Doença de Machado-Joseph	14q24.3-q32/CAG	Ataxia com oftalmoparesia, amiotrofia e sinais variáveis piramidais e extrapiramidais
DRPLA (HAD)	12p12-ter/CAG	Ataxia, coreoatetose, distonia, convulsões, mioclonia e demência
Degeneração espinocerebelar com degeneração retiniana (HAD)	3p12-p21.1	Ataxia com degeneração retiniana
Ataxia de Friedreich (HAR)	9q13-q21.1/GAA	Ataxia, arreflexia, resposta extensora plantar, falta de percepção do sentido postural, miocardiopatia, diabetes <i>mellitus</i> , escoliose e deformidade dos pés
Deficiência de vitamina E (HAR)	8q13.1-13.3	Mesmo fenótipo que mapeia em 9q, mas associado com deficiência da vitamina E. Deficiência da proteína transportadora <i>a-tocofero</i>
Síndrome de Kearns-Sayre (esporádica)	deleção e duplicação DNAm	Ptose, oftalmoplegia, degeneração retiniana pigmentar, miocardiopatia, diabetes <i>mellitus</i> , surdez, bloqueio cardíaco, aumento do conteúdo protéico no líquor e ataxia
Epilepsia mioclônica e síndrome da fibra vermelha rota ( <i>ragged-red fiber syndrome</i> ) – H	mutação RNAt do DNAm	Epilepsia mioclônica, miopatia com <i>fibras ragged-red</i> , ataxia
Síndrome da encefalopatia mitocondrial com síncope acompanhada de acidose láctica (HM)	mutação RNAt do DNAm	Cefaléia, síncope, acidose láctica
Doença de Leigh (HM ou HAR)	Deficiência do complexo V (DNAm) ou deficiência da síntese da proteína mitocondrial	Obnubilação, hipotonia, defeitos dos nervos cranianos, insuficiência respiratória, hipersinal na RNM nos gânglios basais, cerebelo, tronco cerebral e ataxia
Ataxia episódica tipo 1 (HAD)	12p (gene KCNA1)	Ataxia episódica (por minutos), ataxia provocada por exercícios, mioquímia facial e de mãos, sinais cerebelares não progressivos, ataxia responsiva à fenitoína
Ataxia episódica tipo 2 (HAD)	19p (gene desconhecido)	Ataxia episódica (por dias), ataxia provocada por <i>stress</i> , fadiga, nistagmo ao dirigir o olhar para baixo, evolução para uma atrofia cerebelar, ataxia responsiva à acetazolamida

Conner e Rosenberg em 1997 já descreviam em seu trabalho a classificação genotípica das ataxias hereditárias assim como sua correlação com os fenótipos conhecidos até a data. Nesta classificação, a AF aparece então como Ataxia causada por expansão GAA no cromossomo 9 (Tabela 3).

Dentre as ataxias recessivas a AF pode ser classificada em formas típicas e atípicas. A forma típica apresentando idade de início antes da puberdade e com sintomas atáxicos associados aos sintomas não neurológicos. As formas atípicas englobam a FARR (ataxia de Friedreich com reflexos retidos); LOFA (AF de início tardio); VLOFA (ataxia de Friedreich de início muito tardio). As manifestações clínicas das formas atípicas englobam a ataxia como sintoma proeminente com os sintomas não neurológicos aparecendo em menor escala (Coppola e cols., 1999).

Ainda há descrições de outras formas atípicas como AF Acadiana, que apresenta hiperreflexia e espasticidade associada, sendo que a cardiomiopatia e a diabetes não são sinto-

mas encontrados nos 10 casos relatados (Richter e cols., 1996); a AF de início precoce com início da doença antes dos 10 anos de idade. Estes pacientes apresentam um fenótipo mais severo da doença e uma progressão mais rápida e isso se deve a uma maior expansão de GAA (Dürr e cols., 1996).

#### **4 - EPIDEMIOLOGIA**

A prevalência da condição foi estimada numa variedade de populações da Europa estando entre 1:20.000 e 1:125.000 (Filla e cols., 1990). A expansão GAA aparentemente só existe em indivíduos de origem europeia, do norte da África, oriente médio ou de origem Indiana (Labuda e cols., 2000). Não há diferenças na distribuição da doença entre homens e mulheres.

#### **5 – ETIOLOGIA GENÉTICA**

Em 1988, o gene da AF foi mapeado no cromossomo 9 por Chamberlain e cols. Posteriores pesquisas confirmaram estes resultados e delimitaram a região do gene a um segmento de 150Kb no cromossomo 9q13. Em 1996, Campuzano e cols. detectaram em aproximadamente 96% dos pacientes com AF uma expansão do trinucleotídeo GAA no intron 1 do gene X25, que codifica uma proteína chamada Frataxina, cuja função ainda é desconhecida. A maior parte dos pacientes é homocigoto para esta expansão mas um pequeno número de pacientes pode apresentar componentes de heterocigose e mutações de ponto no mesmo gene, o que explicaria por exemplo as apresentações atípicas do doença assim como heranças pseudodominantes (Lamont e cols., 1997; Albano e cols., 2001).

O gene mutado X25 (FXN) está localizado no braço longo do cromossomo 9. A proteína codificada contém 210 aminoácidos e é chamada Frataxina. A Frataxina tem se mostrado uma proteína da matriz mitocondrial. O gene FXN é expressado em todas as células mas em níveis variados em diferentes tecidos e durante o desenvolvimento. Em adultos, o RNA mensageiro da Frataxina é mais abundante no coração e na medula espinhal seguido pelo fígado, músculo esquelético e pâncreas. O cérebro em desenvolvimento também é rico em RNA mensageiro da Frataxina que é mais encontrado nas células neurais em proliferação na zona periventricular, córtex e eminência gangliônica (Babkoc e cols., 1997; Pandolfo, 2008).

Apesar da função da Frataxina ainda estar sendo debatida, há consenso geral de que ela está envolvida na homeostase do ferro celular e que sua deficiência resulta em múltiplos défi-

cits enzimáticos, disfunção mitocondrial, e dano oxidativo (Stehling e cols., 2004; Yoon e Cowan, 2004; Pandolfo, 2008).

A hiperexpansão do trinucleotídeo GAA no primeiro intron do gene FXN é a mutação encontrada em todos os indivíduos com AF. A maior parte dos pacientes é homozigota para a mutação. Uma pequena porcentagem, ao redor de 2 a 5%, apresenta heterozigose para a expansão GAA e uma mutação diferente leva a perda de função do gene FXN. Em cromossomos normais, o número de repetições contém aproximadamente 38 tripletos e os associados a doença contém repetições que variam de 70 a 1000 tripletos, mais comumente 600 a 900. Portadores heterozigotos são clinicamente saudáveis. A mutação causando a expansão GAA resulta em um silenciamento parcial do FXN e conseqüentemente em baixos níveis de Frataxina.

Outras mutações raras são as do tipo “missense”, “nonsense” ou “splice-site” que afetam a seqüência codificante do gene da Frataxina. Os indivíduos afetados por estas mutações são heterozigotos para a expansão GAA. Na maioria dos casos não há diferenças entre os fenótipos dos pacientes com estas mutações e os pacientes com AF típica, apesar de algumas mutações “missense” como a D122Y, R165P e G130V, causarem uma apresentação atípica com menos sintomatologia clínica, aparecimento precoce de uma marcha atáxica, doença de progressão mais lenta, ausência de disartria, reflexos mantidos ou hiperreflexia e ataxia cerebelar leve. Isto inclui deleções e inserções de um ou alguns nucleotídeos levando a deleções maiores por exemplo. Pacientes com estas mutações apresentam manifestações clínicas típicas de AF acrescidas por outros sintomas como distúrbios de movimento. Inexplicavelmente a atrofia óptica é mais comum em pacientes com mutações de ponto (47%) (Campuzano e cols., 1996; Cossée e cols., 1999, Pandolfo, 2008).

## **6 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Em 1952, Felix Bloch e Edward Purcell receberam o prêmio Nobel em Física pela descoberta do fenômeno de ressonância magnética, publicado por ambos de forma independente em 1946. Do ponto de vista histórico, é interessante notar que o artigo seminal de Purcell é uma *letter to the editor* com poucas palavras. Até o começo dos anos 70, a técnica, inicialmente desenvolvida por Bloch e Purcell, foi objeto de muitas pesquisas em física e química. Paul Lauterbur e Peter Mansfield produziram trabalhos nos anos 1973 e 1977 que possibilitaram a geração de imagens de ressonância magnética e seu uso em tecidos biológicos. Ambos

receberam o prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina em 2003 por estas descobertas (Blamire, 2008).

Após a primeira década de uso clínico da RM, ocorreu o surgimento de uma série de técnicas destinadas a extrair informação adicional com respeito à morfologia e ao funcionamento do cérebro humano.

### 6.1. Tensor de Difusão

Difusão se refere ao movimento de moléculas de gás ou líquidos devido a um estímulo térmico. Nos tecidos há uma grande possibilidade de que as moléculas de água interajam com estruturas como membranas celulares e macromoléculas que reduzam ou impeçam sua movimentação (de Figueiredo e cols., 2011). Existem dois tipos de difusão: a isotrópica que ocorre quando as moléculas se movimentam de forma aleatória e anisotrópica, encontrada nos tecidos biológicos, aonde a mobilidade das moléculas de água é alterada pela arquitetura celular. No tecido neuronal observa-se grande diferença na difusão entre substância branca e cinzenta (Mori e Zhang, 2006).

A imagem de tensor de difusão (DTI) é uma variação da ressonância convencional que investiga a arquitetura da substância branca cerebral através da aferição da taxa e direção da difusão de água nos tecidos. É particularmente utilizada no estudo de substância branca e tratos neurais porque é capaz de detectar alterações estruturais sutis mesmo antes que a alteração volumétrica se torne aparente (Jones e Pierpaoli, 2005; Taylor e cols., 2004). O estudo da DTI fornece dados como a fração de anisotropia (FA), que corresponde à medida quantitativa da anisotropia em diferentes tecidos, e as difusividades média (MD), radial (RD) e axial (AD), que permitem mensurar de forma quantitativa, respectivamente, os movimentos médio, radial e axial das moléculas de água e assim determinar a organização das fibras axonais (Jones e Pierpaoli, 2005).

De maneira geral as DTI podem ser analisadas através da determinação de uma ou mais regiões de interesse (ROI) ou através da análise baseada em voxel (VBA). Ambas as técnicas têm vantagens e desvantagens. Na tentativa de criar uma técnica que melhorasse a objetividade e facilidade de interpretação dos dados de DTI, Smith e cols. em 2006 propuseram um novo método baseado na análise estatística espacial do trato de substância branca (TBSS) como parte do programa FMRIB Software Library (FSL). O método tem como objetivos resolver os principais problemas das técnicas ROI e VBA, eminentemente a questão das

imprecisões no alinhamento. Para tal o método se utiliza de um “esqueleto de fração de anisotropia”. As imagens são projetadas neste esqueleto médio e somente o que se encontra neste esqueleto de FA é considerado para análise estatística.

## 6.2. Análise de imagem baseada em superfície cortical

Existem alguns métodos publicados na literatura, que fazem o mapeamento do córtex em um plano ou superfície. Alguns deles minimizam a energia utilizada na deformação, outros procuram minimizar a deformação angular produzida pela curvatura variável da superfície cortical, há também métodos que não utilizam uma malha de elementos finitos para a modelagem da superfície (Dale e cols., 1999; Angenent e cols., 1999).

A técnica descrita por Dale, Fischl e Sereno em 1999, foi uma das primeiras a lidar com o método de análise de superfície cortical, possibilitando estudar grandes quantidades de dados. A versão inicial do programa consistia num processamento semi-automático a partir da segmentação de substância cinzenta e substância branca, que evoluiu ao longo de dez anos, para um procedimento totalmente automático com outras funcionalidades como, por exemplo, particionamento cortical, volumetria subcortical, criação de registro inter-indivíduo.

O processo de morfometria cerebral, efetuado no software FreeSurfer (2012), está distribuído ao longo de diversos artigos (Dale e cols., 1999; Han e cols., 2006). Convém notar que, as técnicas baseadas em análise da superfície são capazes de gerar dados que não são possíveis em técnicas baseadas em volume, como por exemplo, a espessura cortical, o índice de girificação local, a área da superfície, entre outros (Yeo e cols., 2008).

Este, até o momento, é o primeiro trabalho de doutorado utilizando esta ferramenta para análise de volume e espessura cortical em pacientes com AF.

## 6.3 Neuroimagem na Ataxia de Friedreich

O dano encontrado na medula espinhal de pacientes com AF foi descrito desde os primeiros estudos patológicos da doença em 1984. Até pouco tempo atrás acreditava-se que as alterações de neuroimagem encontradas nos pacientes com AF resumiam-se as alterações de medula espinhal como citado a seguir por Mascalchi e cols. (1994):

“A perda de fibras mielinizadas e gliose nas colunas laterais e posteriores da medula espinhal são achados histopatológicos típicos na AF. Estes achados se acompanham de atrofia da porção superior da medula espinhal. Sabe-se que em exames convencionais de Ressonância Magnética, o diâmetro antero-posterior da medula espinhal está reduzido nos pacientes com AF. Também podem ser encontrados sinais anômalos nas colunas laterais e posteriores da medula nas imagens sagitais e axiais”.

As técnicas aprimoradas de ressonância e pós processamento de imagem tem permitido inclusive uma quantificação do grau desta atrofia medular, como publicado por Chevis e cols. em 2012, além de uma correlação clínico-genética com os achados de imagem. Neste trabalho os pesquisadores concluíram que existe não somente uma atrofia medular mas também um achatamento da medula (avaliação da excentricidade medular), provavelmente secundário às alterações de fascículos grácil, cuneiforme, trato corticoespinhal lateral e vias espinocerebelares.

Posteriormente, achados radiológicos confirmaram atrofia também em vérmis cerebelar porção rostral e porções ínfero-mediais dos hemisférios cerebelares assim como também na substância branca nas regiões peridenteadas (Della Nave e cols., 2008; Schöls e cols. 1997; Huang e cols. 1993).

Recentemente, através de técnicas avançadas de ressonância funcional com tensor de difusão, avaliação com técnicas de pós processamento e análise volumétrica, que permitem avaliar a movimentação dos prótons de água através da substância branca, sabe-se que os pacientes com AF possuem uma fração de anisotropia diminuída nas regiões de pedúnculos cerebelares superiores e inferiores, no trato corticoespinhal assim como em alguns fascículos como longitudinal inferior e occipitofrontal (Della Nave e cols., 2008; Della Nave e cols., 2011; Zalesky e cols., 2013).

## 7 - TRATAMENTO

Baseado na função da Frataxina e nas consequências das alterações em sua função algumas medicações e intervenções tem sido realizadas ao longo dos anos na tentativa de um tratamento eficaz para os pacientes com AF.

### 7.1 - Quelantes de Ferro

Quelantes de Ferro que visam atingir as mitocôndrias e quebrar o ferro livre existente em excesso tem sido utilizados mas sem resultados promissores até o momento. Acredita-se que devido à deficiência na função da Frataxina há um aumento na concentração do ferro mitocondrial e este aumento faz parte do estresse oxidativo gerado na doença. Teoricamente o uso dos quelantes parece eficaz mas seu uso diminui não só o Ferro intra mitocondrial mas também o Ferro existente em outros órgãos acarretando uma alteração no comando da proliferação celular (Wilson e cols., 1998). O tratamento ideal seria baseado em quebra somente do Ferro livre mitocondrial com suplementação de Ferro citosólico

Um estudo realizado por Pandolfo e cols. 2014 concluiu que o uso de deferiprona (quelante de Ferro) na dose de 20mg/kg/dia em pacientes com menor gravidade da doença e menor tempo de evolução da AF poderia diminuir a velocidade de progressão da doença.

### 7.2 Agentes Antioxidantes

Coenzima Q10 assim como seu análogo idebenone tem sido utilizados há bastante tempo no tratamento de doenças degenerativas. O idebenone apresenta função de citoproteção nos fibroblastos de pacientes com AF. O consenso que existe é que tanto a coenzima Q10 quanto o idebenone administrados em altas doses (600mg ao dia de Coenzima Q 10 e 2250mg ao dia de idebenone) em pacientes com menor tempo de evolução e menor gravidade da doença e apresentam melhora com relação as alterações cardíacas, mas não com relação aos déficits neurológicos (Parkinson e cols., 2013).

### 7.3 Terapia epigenética

Estudos em animais tem sido realizados na tentativa de criar uma terapia epigenética para o tratamento da AF, doença debilitante e até o momento sem tratamento curativo. Soragni e cols. (2014) estudaram um agente modulador da expressão do gene da Frataxina e modifica-

dor da cromatina das histonas. Este agente modulador produziu alterações epigenéticas em neurônios in vitro.

## **OBJETIVOS**

- 1- Avaliar a existência de diferenças da espessura cortical cerebral e os volumes corticais e subcorticais cerebelares entre os pacientes com AF e o grupo controle
- 2- Testar através das técnicas de Tensor de Difusão e pós processamento (TBSS) a hipótese de que nos pacientes com AF o dano em substância branca é muito mais extenso do que o relatado anteriormente e que inclui o envolvimento de substância branca com aparência normal nos exames de imagem convencionais
- 3- Analisar possíveis correlações entre as alterações nos exames de neuroimagem e a gravidade da doença, quadro clínico e alterações genéticas

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **1 – SELEÇÃO DOS PACIENTES**

Foram selecionados os pacientes com Ataxia com características clínicas e de exames complementares compatíveis com AF que compareciam no Ambulatório de Ataxias do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Os critérios de inclusão foram:

- Sinais e sintomas compatíveis com AF
- Teste genético positivo para AF (expansão em pelo menos um dos alelos) (Campuzano e cols., 1996)
- Exames que não possuíam artefatos de movimento

Os critérios de exclusão foram:

- Teste genético negativo para AF
- Contra-indicações para a realização de ressonância magnética
- Não assinar consentimento informado

### **2 – AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Inicialmente, avaliamos 30 pacientes com sintomatologia compatível com AF. Destes somente 21 pacientes preencheram os critérios de inclusão para o estudo. Este estudo transversal analisou 21 pacientes com AF geneticamente confirmada no período de 2010 a 2013. Estes pacientes foram regularmente acompanhados no ambulatório de desordens Atáxicas do Departamento de Distúrbios de Movimento do Setor de Neurologia do Hospital de Clínicas do Paraná – Universidade Federal do Paraná. Todos os pacientes, pais ou representantes legais assinaram um termo de consentimento informado explicando detalhadamente a pesquisa, justificando as coletas sanguíneas para testagem genética assim como a realização do exame de ressonância magnética. Este termo de consentimento informado foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná.

Um grupo controle de 17 indivíduos (8 mulheres e 9 homens), proveniente do Banco de Dados do CDPI – Rio de Janeiro, foi selecionado. Todos os pacientes possuíam exame neurológico e avaliação psicológica normais. A média de idade foi de 28±11 anos e todos foram submetidos ao exame de ressonância magnética com resultados normais.

### **3 – ANÁLISE GENÉTICO MOLECULAR**

O diagnóstico molecular e a análise do número de repetições do triplete GAA foram realizadas através da amplificação por reação em cadeia de polimerase (PCR) e usou-se como padrão de anormalidade ou positividade o número de corte de 100 repetições GAA em ambos os alelos, conforme descrito previamente na literatura (Campuzano e cols. 1996). Estes exames foram realizados como cortesia na Clínica GENETIKA pela equipe do Dr Salmo Raskin que nos informava através de resultados oficiais e impressos a positividade ou negatividade das amostras analisadas.

### **4 – PROTOCOLO DE PESQUISA**

Todos os pacientes foram avaliados por pelo menos um neurologista que preenchia o protocolo de análise dos pacientes com ataxia. Este protocolo baseia-se em dados clínicos, idade de início da doença, antecedentes familiares, exame neurológico detalhado e exames complementares que pudessem acrescentar ao diagnóstico e ao escore da *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) (Bürk e cols., 2006; Braga-Neto e cols., 2010).

### **5 – ESCALAS DE AVALIAÇÃO**

Existem várias escalas de avaliação para pacientes com ataxia *The International Cooperative Ataxia Rating Scale* (ICARS), a *Friedreich Ataxia Rating Scale* (FARS) e a *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* ou Escala para avaliação e graduação da ataxia (SARA). Optamos pela realização da escala mais conhecida e de maior praticidade em sua aplicação, a escala SARA validada para o português (Bürk e cols., 2006; Braga-Neto e cols., 2010). A Escala FARS é específica para pacientes com AF mas não dispomos em nosso ambulatório de um dos dispositivos para mensuração do distúrbio de movimento do paciente o que tornaria a análise dos resultados desta escala incompleta para nossa realidade, além disso o estudo de Bürk e cols. em 2006 comparou a confiabilidade e praticidade das três escalas e concluiu que os escores da escala SARA refletem a qualidade de vida e se equiparam aos escores gerados nas outras duas escalas.

## 6 – NEUROIMAGEM

### 6.1 Ressonância Magnética

Todos os pacientes com diagnóstico genético confirmado de AF e os 17 indivíduos do grupo controle foram submetidos a exames de RM realizados como cortesia no Centro de Diagnóstico por Imagem – DAPI – Curitiba – Paraná. A RM foi realizada em um aparelho de 1,5 Tesla denominado Magnetom – Avanto da marca Siemens proveniente da Alemanha. O protocolo de RM incluiu sequências axiais FLAIR e uma sequência sagital T1-MPRAGE. (voxel size: 1.33mm<sup>3</sup>; flip angle: 7°, TR/TE/TI 2.53s/3.39ms/1.1s), além da aquisição da imagem por tensor de difusão. Todas as ressonâncias foram revisadas por um neuroradiologista experiente.

### 6.2 Imagem por Tensor de Difusão e TBSS

Para a análise de DTI e TBSS além das sequências convencionais, a DTI foi realizada em 30 direções não colineares (TR/TE=11100/103, voxelsize=2.2mm<sup>3</sup>, 1 b value = 0 and 30 b=900 s/mm<sup>2</sup>, readout bandwidth=1640Px/Hz). Para o modelo de difusão baseado em voxel, os dados foram analisados usando toolbox de difusão FMRIB que acompanha o software FSL 4.1 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Após realizar a correção de margens e a extração da imagem cerebral, as imagens de FA e MD, RD e AD foram criadas para todos os pacientes e controles analisados. Estas imagens são fixadas em um modelo previamente estabelecido. Análise estatística de voxel para as FA, MD, AD e RD foi criada usando TBSS, que também faz parte do FSL (Smith e cols., 2006). Todas as frações de anisotropia foram alinhadas em um espaço comum usando a ferramenta de registros não colinear FNIRT, que usa uma representação b-spline do campo de distorção do registro. O modelo para os registros de FA FMRIB58\_FA é usado como alvo no TBSS ([http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/data/FMRIB58\\_FA.html](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/data/FMRIB58_FA.html)). Após a aplicação deste modelo, a imagem principal de FA foi criada para produzir o que chamamos de esqueleto de FA que representa o centro de todos os tratos comuns ao grupo analisado. Os dados de FA de cada sujeito após alinhados foram projetados sobre este esqueleto, e os resultados foram incluídos em uma análise estatística voxel por voxel, utilizando um valor limite de FA  $\geq 0,30$  excluindo assim tratos periféricos com variabilidade entre os sujeitos. Análise estatística baseada em voxel foi feita usando uma inferência baseada em permutações (5000 permutações) corrigida por comparações múltiplas através de um aprimoramento chamado *threshold-free cluster*

*enhancement* (TFCE) com um nível de significância de  $p < 0,05$ . O valor de  $p$  TFCE corrigido foi computado para permitir a identificação de diferentes áreas de FA entre os pacientes com AF e os controles saudáveis. Os tratos de substância branca são então identificados usando o atlas de tratografia de substância branca da John Hopkins University e o atlas para mapeamento cerebral de substância branca International Consortium DTI-81 ambos disponíveis no FSL. Após identificar a diminuição de FA em localidades específicas cerebrais, as difusividades médias, radiais e axiais também foram calculadas utilizando o mesmo cálculo realizado para a obtenção da FA (Smith e cols. 2006).

### 6.3 Espessura cortical e Volumetria baseada em análise de superfície

Para a análise de espessura cortical e volumetria das estruturas cerebrais e cerebelares as imagens da sequência sagital T1-MPRAGE (voxel size:  $1.33\text{mm}^3$ ; flip angle:  $7^\circ$ , TR/TE/TI 2.53s/3.39ms/1.1s), foram transferidas para uma estação de trabalho com 8GB de memória RAM (Mac Pro, Apple, USA) e dois processadores Quad-Core Intel Xeon (2 x 3.2 GHz). A reconstrução cortical e segmentação volumétrica foram realizadas através da versão 4.0.5 do FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). De forma sucinta, este processamento inclui correções de movimento; remoção de tecidos não cerebrais usando procedimento de deformação híbrida; transformação automática Tailarach, segmentação da substância branca subcortical e estruturas profundas de substância cinzenta incluindo tálamos, hipocampus, amígdala, núcleo caudado, putâmen e ventrículos, normalização da intensidade; correção topológica automatizada e deformação de superfície. Os resultados das segmentações automáticas foram revisados e corrigidos. Mapas de espessura cortical foram gerados para cada sujeito. A espessura cortical média nas regiões de interesse (ROI) no grupo de pacientes e grupo controle foram computadas e estatisticamente comparadas com Qdec ( $P < 0,01$ ). Múltiplas comparações e correções foram realizadas pelo método Qdec. A acurácia das medidas de espessura cortical foram validadas previamente através de análise histológica e medidas manuais (Dale e cols., 1999; Desikan e cols., 2006, Kuperberg e cols., 2003; Salat e cols., 2004).

## 6 – ANÁLISE ESTATÍSTICA CLÍNICA

Ainda, dentro dos programas de softwares utilizados para comparar resultados de neuroimagem entre pacientes e grupo controle, foi usado o t-test. Devido ao número limitado de pacientes em nossa pesquisa realizamos uma análise estatística descritiva e aplicamos o coeficiente de correlação de Spearman tentando correlacionar neuroimagem, genética, clínica e escala de avaliação.

## RESULTADOS

### 1 – DADOS CLÍNICOS GERAIS

Do total de pacientes com AF oito eram do sexo masculino e 13 do sexo feminino com a média de idade de 13,8 anos. O tempo médio de duração da doença foi de 27,7 anos. Todos os pacientes no momento do exame clínico apresentaram ataxia como sintoma principal. Os dados gerais dos pacientes coletados através do protocolo de pesquisa estão na Tabela 4.

Tabela 4. Dados gerais dos pacientes com AF

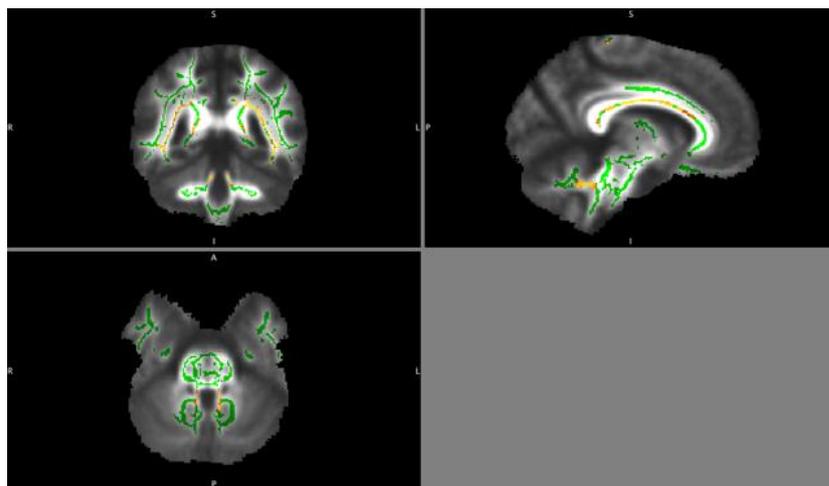
Item	Número de pacientes
Número total de pacientes	21
Homens , n (%)	8 (38,1%)
Consanguinidade, n (%)	3 (14,3%)
História familiar, n (%)	9 (42,9%)
Alelo 1 (>500 repetições), n (%)	15 (71,4%)
Alelo 2 (>900 repetições), n (%)	9 (42,9%)
Média idade de início $\pm$ (DP)	13,8 anos (+/-8,7)
Média duração doença $\pm$ (DP)	27,7 anos (+/-13,9)
Escore Médio SARA $\pm$ (DP)	21,2 (+/-7,9)
Disartria, n (%)	20 (95,2%)
Disfagia, n (%)	9 (42,9%)
Nistagmos, n (%)	4 (19%)
Anormalidades movimentos sacádicos, n (%)	5 (23,8%)
Tremor de ação, n (%)	9 (42,9%)
Sinais piramidais, n (%)	10 (47,6%)
Ataxia de membros, n (%)	19 (90,4%)
Alteração sensorial, n (%)	20 (95,2%)
Arreflexia, n (%)	21 (100%)
Escoliose, n (%)	10 (47,6%)

<b>Deformidade dos pés, n (%)</b>	14 (66,6%)
<b>Diabetes, n (%)</b>	1 (4,8%)

## 2 - ANÁLISE POR TENSOR DE DIFUSÃO E TBSS

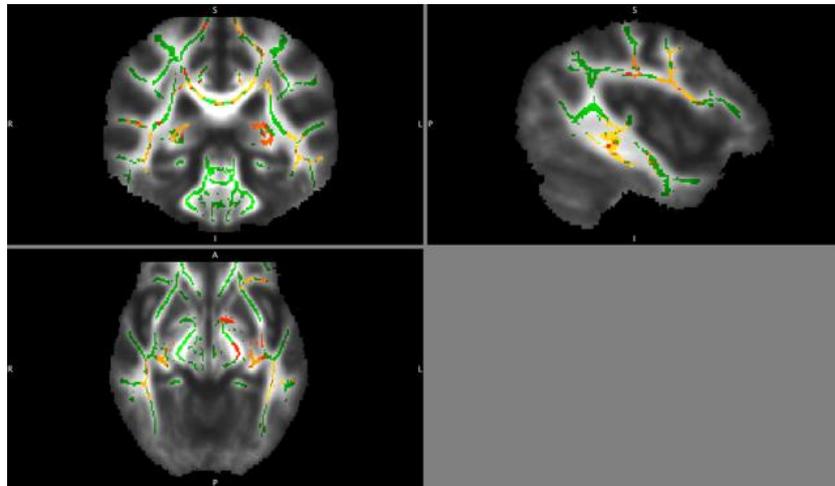
A Análise por TBSS mostrou múltiplas áreas com diminuição significativa da fração de anisotropia nos pacientes com AF se comparados com os controles. As principais áreas alteradas foram os pedúnculos cerebelares superiores (Figura 1), fórnix, radiação talâmica posterior, fórceps, fascículo fronto-occipital inferior e longitudinal inferior (striatum) (Figura 2), corpo caloso, corona radiata e tratos corticoespinhais (Figura 3). A maior diminuição de FA foi encontrada no pedúnculo cerebelar superior esquerdo, na radiação talâmica posterior esquerda, fórceps maior, fascículo fronto-occipital inferior esquerdo e corpo caloso com um nível de significância de  $p < 0,01$ .

Figura 1. Diminuição da FA nos pedúnculos cerebelares superiores



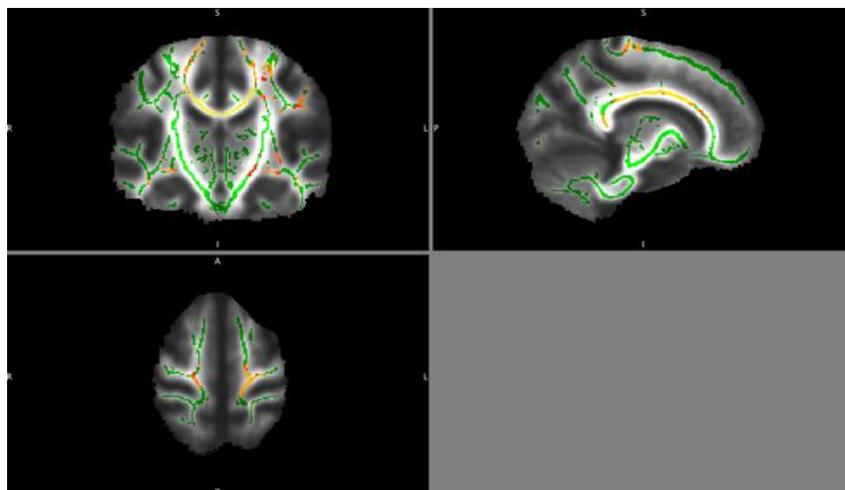
1. Coloração verde áreas normais. 2. Coloração amarelo-alaranjada áreas com diminuição de FA em pedúnculos cerebelares superiores

Figura 2. Diminuição da FA no striatum (fascículos longitudinal inferior e fascículo fronto-occipital inferior)



1. Coloração verde áreas normais 2. Coloração amarelo-alaranjada áreas com diminuição de FA em fascículos longitudinal inferior e fronto-occipital inferior

Figura 3. Diminuição da FA nos tratos corticoespinhais



1. Coloração verde áreas normais 2. Coloração amarelo-alaranjada áreas com diminuição de FA em trato corticoespinhais

Os valores de MD e RD mostraram-se significativamente aumentados nos pedúnculos cerebelares superiores e striatum. A RD estava também aumentada nos pedúnculos cerebelares inferiores. A AD encontrou-se significativamente diminuída nos tratos corticoespinhais (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação dos valores de FA, MD, AD, e RD entre pacientes e o grupo controle

<b>ANÁLISE TBSS</b>	<b>PACIENTES AF</b>	<b>CONTROLES</b>	<b>VALOR P</b>
	<b>MÉDIA ± SD</b>	<b>MÉDIA ± SD</b>	
<b>FA PED_INF</b>	0.48 (0.04)	0.54 (0.03)	0.0001
<b>FA PED_SUP</b>	0.57 (0.04)	0.66 (0.04)	< 0.0001
<b>FA PED_TOTAL</b>	1.05 (0.08)	1.20 (0.06)	< 0.0001
<b>FA STRIATUM</b>	0.53 (0.04)	0.57 (0.02)	0.001
<b>FA CORTIC_SPIN</b>	0.59 (0.04)	0.61 (0.05)	0.3
<b>FA FASC_LONG_SUP</b>	0.52 (0.03)	0.53 (0.03)	0.51
<b>FA_TOTAL</b>	2.70 (0.17)	2.91 (0.14)	0.0004
<b>AD PED_INF (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	1.20 (0.08)	1.25 (0.06)	0.051
<b>AD PED_SUP (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	1.48 (0.07)	1.51 (0.07)	0.18
<b>AD PED_TOTAL (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	2.68 (0.14)	2.77 (0.12)	0.063
<b>AD STRIATUM (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	1.27 (0.04)	1.28 (0.06)	0.61
<b>AD CORTIC_SPIN (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	1.14 (0.08)	1.22 (0.08)	0.0023
<b>AD FASC_LONG_SUP (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	1.15 (0.03)	1.14 (0.04)	0.22
<b>AD_TOTAL (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	6.24 (0.18)	6.41 (0.25)	0.02
<b>MD PED_INF (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.78 (0.07)	0.76 (0.02)	0.22
<b>MD PED_SUP (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.90 (0.06)	0.81 (0.03)	< 0.0001
<b>MD PED_TOTAL (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	1.68 (0.12)	1.57 (0.05)	0.0017
<b>MD STRIATUM (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.78 (0.04)	0.75 (0.04)	0.041
<b>MD CORTIC_SPIN (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.70 (0.07)	0.67 (0.06)	0.09
<b>MD FASC_LONG_SUP (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.70 (0.02)	0.71 (0.03)	0.27
<b>MD_TOTAL (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.38 (0.19)	0.37 (0.15)	0.064
<b>RD PED_INF (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.57 (0.07)	0.51 (0.02)	0.003
<b>RD PED_SUP (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.61 (0.07)	0.46 (0.01)	< 0.0001
<b>RD PED_TOTAL (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	1.68 (0.13)	0.96 (0.06)	< 0.0001
<b>RD STRIATUM (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.54 (0.05)	0.49 (0.03)	0.002
<b>RD CORTIC_SPIN (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.43 (0.06)	0.44 (0.08)	0.59
<b>RD FASC_LONG_SUP (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	0.49 (0.03)	0.48 (0.03)	0.52
<b>RD_TOTAL (X10<sup>-3</sup> MM<sup>2</sup>/S)</b>	2.6 (0.22)	2.4 (0.17)	0.0008

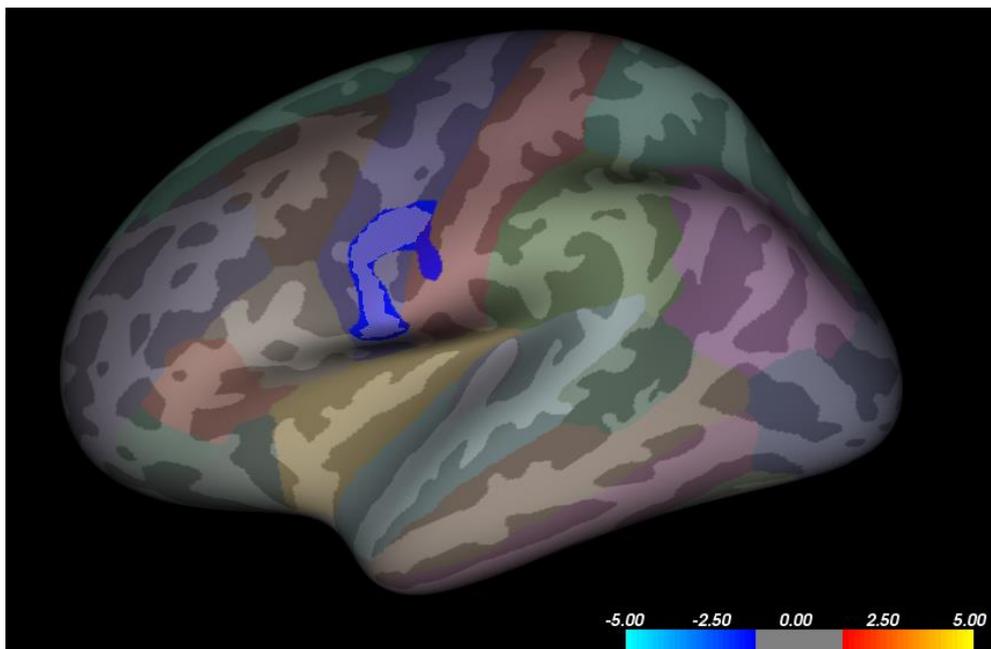
Na tentativa de correlacionar os valores de FA, AD, MD e RD com os dados clínicos, escores do SARA e as expansões genéticas, devido a pequena amostra do nosso trabalho,

aplicamos o coeficiente de correlação de Spearman. Apesar disso nenhuma diferença significativa foi encontrada.

### 3 – ESPESSURA CORTICAL E VOLUMETRIA BASEADAS EM ANÁLISE DE SUPERFÍCIE

Já com relação a análise de volumetria e espessura cortical em comparação com os controles, os pacientes com AF apresentaram redução significativa da espessura cortical no giro pré central esquerdo com nível de significância de  $p < 0,05$  (Figura 4), e menor volume subcortical de substância branca cerebelar em ambos os lados ( $p < 0,05$ ) e diferenças também significativas no córtex cerebelar direito e esquerdo. Não houve diferenças significativas no volume subcortical de substância cinzenta profunda cerebelar (Tabela 6).

Figura 4. Espessura cortical diminuída no giro pré central esquerdo



Área em azul claro – diminuição da espessura cortical em giro pré central esquerdo (espessura cortical maior no grupo controle do que nos pacientes)

Tabela 6. Comparação da espessura cortical e volumetria entre pacientes com AF e grupo controle

<b>Ressonância Magnética</b>	<b>Média ± DP (Pacientes AF)</b>	<b>Média ± DP (Con- troles)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Pré central-espessura (mm<sup>3</sup>)</b>	2.56 (0.24)	2.78 (0.20)	0.004
<b>Substância branca cerebelar esquerda (mm<sup>3</sup>)</b>	0.69 (0.12)	0.91 (0.09)	< 0.0001
<b>Córtex cerebelar esquerdo (mm<sup>3</sup>)</b>	3.02 (0.30)	3.30 (0.32)	0.008
<b>Substância branca cerebelar direita (mm<sup>3</sup>)</b>	0.71 (0.12)	0.94 (0.10)	< 0.0001
<b>Córtex cerebelar direito (mm<sup>3</sup>)</b>	3.09 (0.26)	3.38 (0.31)	0.004
<b>Volume cortical cerebelar total (mm<sup>3</sup>)</b>	6.11 (0.55)	6.69 (0.63)	0.005
<b>Volume substância branca cerebelar total (mm<sup>3</sup>)</b>	1.40 (0.24)	1.84 (0.19)	< 0.0001
<b>Volume cerebelar total (mm<sup>3</sup>)</b>	7.51 (0.75)	8.53 (0.74)	0.0002

Investigamos também possíveis relações entre as medidas de espessura cortical e volumetria baseada em análise de superfície com os escores de SARA e achados clínicos (anormalidades oculares, disartria e disfagia). Devido ao pequeno tamanho da amostra aplicamos novamente o coeficiente de correlação de Spearman. Houve uma forte correlação entre os maiores escores da escala SARA e os menores valores de p das medidas volumétricas de substância branca cerebelar, mas não houve correlações positivas entre a diminuição da espessura cortical e os maiores escores de SARA (Tabela 7).

Tabela 7. Análises do volumes vs. SARA

<b>Avaliação pela Ressonância</b>	<b>SARA Spearman</b>	<b>Valor p</b>
Espessura cortical pré central	-0,23	0,32
Substância branca cerebelar esquerda	-0,73	0,0002
Córtex cerebelar esquerdo	-0,5	0,02
Substância branca cerebelar direita	-0,75	0,0001
Córtex cerebelar direito	-0,41	0,06
Volume Córtex cerebelar total	-0,5	0,02
Volume substância branca cerebelar total	-0,73	0,0002
Volume cerebelar total	-0,6	0,004

Na tentativa de correlacionar os dados clínicos dos pacientes com as anormalidades de RM e o número de repetições nos alelos com menos expansões (alelo 1), viu-se que os pacientes com disfagia e mais de 500 repetições no alelo 1 tiveram menores valores de p para a volumetria de superfície de substância branca em ambos os hemisférios cerebelares (Tabela 8).

Tabela 8. Correlações entre neuroimagem, presença de disfagia e expansão no Alelo 1

Ressonância Magnética	Disfagia, média ± DP		Valor P	Alelo 1 > 500, média ± DP		Valor P
	Sim (n = 9)	Não (n = 12)		Sim (n = 15)	Não (n = 6)	
<b>Espessura pré central (%)</b>	2.53 (0.19)	2.58 (0.27)	0.65	2.60 (0.28)	2.54 (0.23)	0.75
<b>Substância branca cerebelar esquerda (%)</b>	0.63 (0.09)	0.74 (0.12)	0.02	0.65 (0.11)	0.81 (0.05)	0.004
<b>Córtex cerebelar esquerdo (%)</b>	2.91 (0.33)	3.10 (0.26)	0.16	2.95 (0.30)	3.20 (0.23)	0.09
<b>Substância branca cerebelar direita (%)</b>	0.64 (0.08)	0.75 (0.13)	0.03	0.66 (0.12)	0.81 (0.05)	0.005
<b>Córtex cerebelar direito (%)</b>	2.97 (0.22)	3.18 (0.27)	0.13	3.01 (0.23)	3.30 (0.25)	0.04
<b>Volume cortex cerebelar total (%)</b>	5.88 (0.53)	6.29 (0.53)	0.14	5.96 (0.52)	6.50 (0.47)	0.05
<b>Volume subs. branca cerebelar total (%)</b>	1.27 (0.17)	1.49 (0.25)	0.03	1.31 (0.23)	1.62 (0.10)	0.004
<b>Volume cerebelar total (%)</b>	7.16 (0.64)	7.78 (0.73)	0.05	7.27 (0.70)	8.12 (0.50)	0.009

## DISCUSSÃO

A combinação entre o diagnóstico molecular e a análise de DTI através de TBSS permitem um acesso *in vivo* às principais alterações estruturais associadas às ataxias hereditárias (Brenneis e cols., 2003; Lukas e cols., 2006; Della Nave e cols., 2008). Foi com isto em mente que realizamos este estudo, o primeiro no Brasil a utilizar as técnicas de DTI e TBSS para mapear anormalidades em substância branca nos pacientes com AF. Os resultados mostraram que as anormalidades de neuroimagem nos pacientes com AF foram encontradas não somente na medula espinhal ou em poucas regiões cerebelares como no núcleo dentado (Bonilha da Silva e cols., 2014), mas sim em outros tratos de substância branca, esclarecendo a heterogeneidade e variabilidade dos sinais e sintomas da AF.

Neste estudo, TBSS mostrou múltiplas áreas de significativa diminuição da FA nos pacientes com AF, principalmente nos pedúnculos cerebelares superiores, fórnix, radiação talâmica superior, fórceps, fascículo fronto-occipital inferior e fascículo longitudinal inferior, corpo caloso, corona radiata e tratos corticoespinhais. O maior decremento de FA foi encontrado no pedúnculo cerebelar superior esquerdo, radiação talâmica posterior esquerda, fórceps maior, fascículo fronto-occipital esquerdo e corpo caloso com uma significância de  $p < 0.01$ . Della nave e cols. (2008) encontraram diminuição de FA nos pedúnculos cerebelares superior e inferior, trato corticoespinhal, tratos de substância branca no córtex cerebelar direito, fascículo fronto-occipital direito e fascículo longitudinal inferior.

Nesta série de casos os pedúnculos cerebelares superiores e striatum mostraram diminuição de FA e aumento de MD ao mesmo tempo. Em 2008, Della Nave e cols. descreveram anormalidades semelhantes nos pedúnculos cerebelares superiores em uma série com 14 pacientes com AF. Eles postularam que esta área, provavelmente, seria a mais afetada demonstrando maior degeneração nos pacientes com AF se comparado ao grupo controle.

O fascículo fronto-occipital inferior é um trato ventral que conecta os lobos occipitais inferior e medial com o córtex orbitofrontal. Ele está, provavelmente, envolvido nos processos de leitura, atenção, assim como nas habilidades visuais. Já o fascículo longitudinal inferior é também um trato ventral e conecta os lobos temporal e occipital. Está envolvido na percepção da face e de objetos, leitura, memória visual e linguagem (Occipital Visual Pathways, 2012). Acreditamos que as anormalidades encontradas em nossa série, em particular no fascículo occipito-frontal inferior e fascículo longitudinal inferior, tem uma importante correlação

com a fisiopatologia da doença, demonstrando um envolvimento extenso cerebral e cerebelar na AF, e este envolvimento está provavelmente associado aos sinais não motores presentes nos pacientes com AF (Cerebellum, 2014).

AD encontrou-se significativamente diminuída nos tratos corticoespinhais. Nossos achados não foram compatíveis com os resultados do estudo de Della Nave e cols., 2011 que descreveram diminuição de FA e aumento de AD e RD nos tratos corticoespinhais. Sendo a difusividade axial a medida quantitativa do movimento axial das moléculas de água nos tratos de substância branca, quanto maior o caráter degenerativo da doença (com diminuição de fibras) menor a difusividade axial encontrada.

Na tentativa de correlacionar os valores de FA, AD, MD e RD com os dados clínicos, escores do SARA e as expansões genéticas, devido a pequena amostra do nosso trabalho, utilizamos o coeficiente de correlação de Spearman. Apesar disso nenhuma diferença significativa foi encontrada. Von Hohenberg e cols. (2013) estudaram oito pacientes com AF e encontraram uma correlação entre RD nos pedúnculos cerebelares inferiores, o escore da escala FARS e as repetições GAA, assim como uma correlação positiva entre RD, os pedúnculos cerebelares superiores e o escore da escala SARA. Della Nave e cols. (2008) descreveram uma correlação entre a gravidade do déficit clínico avaliado pela escala ICARS e uma diminuição de FA no pedúnculo cerebelar superior esquerdo. Apesar de termos analisado somente 21 pacientes com AF e a nossa casuística ainda ser a maior em se tratando de análise de neuroimagem por Tensor de Difusão e TBSS, este número foi insuficiente para uma análise estatística mais detalhada.

As discrepâncias entre os nossos achados e os reportados na literatura, provavelmente, aconteceram devido as diferentes técnicas de RM utilizadas na análise dos pacientes, assim como a utilização de diferentes escalas de avaliação (SARA, FARS e ICARS). Outra limitação do nosso estudo e de outro estudo prévio foi a falta de um teste neurocognitivo aplicado aos pacientes com AF o que nos impediu de correlacionar os achados com os sintomas não motores dos pacientes analisados (Zalesky e cols., 2013).

Com relação a espessura cortical e volumetria baseada em análise de superfície, este foi o primeiro trabalho brasileiro que aplicou estas técnicas em pacientes com AF.

Em sua primeira descrição, Friedreich ficou impressionado com o grau de atrofia em medula espinal que estes pacientes apresentavam e descreveu pela primeira vez anormalida-

des microscópicas nas colunas dorsais e anterolaterais da medula. Ele acreditava que as raízes dos gânglios dorsais não estavam afetadas e não mencionou, o que agora conhecemos como bem estabelecida, a lesão de núcleo denteado (Koeppen, 2011). As imagens em estudos mais recentes mostram, claramente, uma degeneração dos pedúnculos cerebelares superiores. Este achado na realidade não é surpreendente visto que os pedúnculos cerebelares superiores contêm a maior parte das fibras eferentes do núcleo denteado. A via de saída do hemisfério cerebelar está direcionada ao núcleo denteado. As fibras que saem do núcleo denteado entram no pedúnculo cerebelar superior e se projetam através no núcleo rubro em direção ao núcleo ventrolateral do tálamo. Neurônios saindo do núcleo ventrolateral do tálamo se projetam para o córtex motor. Este circuito engloba um *feedback* que une os córtices cerebrais e cerebelares e podemos sumariá-lo da seguinte forma: córtex cerebral – núcleo profundo da ponte – cruzamento de fibras no pedúnculo cerebelar médio – hemisférios cerebelares contralaterais dos lobos anterior e posterior – núcleo denteado - cruzamento de fibras no pedúnculo cerebelar superior – núcleo ventrolateral talâmico contralateral – trato corticoespinal (córtex motor) – medula espinhal contralateral. Os sinais de *feedback* do córtex cerebelar são responsáveis por auxiliar no planejamento, coordenação e nas respostas de execução motora iniciadas no córtex cerebral (Occipital Visual Pathways, 2012). Koeppen e cols., (2011) estudando a imunohistoquímica e imunoreatividade no córtex cerebelar e nos núcleos denteados de pacientes com AF, detectaram atrofia seletiva dos neurônios maiores do núcleo denteado. Os controles motores tanto gabaérgicos quanto glutamatérgicos estão perdidos nesta localização. A sobrevivência dos neurônios na oliva inferior nos pacientes com AF difere de forma significativa da sobrevivência destes neurônios nas ataxias espinocerebelares onde atrofia proeminente do córtex cerebelar é observada. Apesar disso, devido à perda neuronal no núcleo denteado nos pacientes com AF que bloqueia a transmissão gabaérgica e glutamatérgica, o fato das células de Purkinje e os neurônios olivares estarem intactos não significa que a transmissão destes neurotransmissores ocorra. A razão para esta vulnerabilidade seletiva nas células nervosas do núcleo denteado é desconhecida.

A atrofia do núcleo denteado e de suas fibras eferentes fala contra um córtex e substância branca cerebelar normais. Apesar de extensivas pesquisas sobre a fisiopatologia da AF, a real correlação entre as vias cerebrais, tronco cerebral, cerebelares e de medula espinhal necessitam ser elucidadas. Enquanto os sintomas da AF como anormalidades oculares (nistagmo, *square wave jerks*, anormalidades de retina), disartria, disfunção cognitiva e sin-

tomas claramente cerebelares são importantes critérios para o diagnóstico da ataxia, os mecanismos por trás desses sinais e sintomas permanecem desconhecidos.

Nossos resultados mostraram redução da espessura cortical no giro pré central nos pacientes com AF, corroborando com os achados de lesões de trato corticoespinal relatado por Mott (1907). Apesar de Mott ter estudado somente um caso, as suas descrições detalhadas do caso e seus desenhos tornam sua contribuição para área um clássico. As células de Betz não foram examinadas em estudos mais recentes apesar da degeneração do trato corticoespinal ser uma das poucas lesões intrínsecas comprovadas no sistema nervoso central em pacientes com AF.

Um importante achado no presente estudo foi que os volumes subcorticais estavam diminuídos na substância branca cerebelar à direita, assim como em hemisfério cerebelar esquerdo, explicando os sinais cerebelares encontrados em pacientes com AF – disartria, anormalidades dos movimentos oculares (*square wave jerks*, nistagmo, diminuição da velocidade das sacadas e ataxia de membros. Revisando a literatura a respeito dos estudos de volumetria e espessura cortical em pacientes com AF, encontramos alguns diferentes trabalhos descrevendo alterações mas através da utilização da análise morfométrica baseada em voxel e não da análise baseada em superfície. O primeiro destes estudos descreveu uma perda significativa de substância branca e cinzenta somente em cerebelo e medula espinhal dorsal. Estas alterações estruturais estavam correlacionadas com a gravidade do déficit clínico e com a duração da doença (Della Nave e cols., 2008). No Segundo estudo, Della Nave e cols. também de 2008, descreveram duas pequenas áreas com menor volume na substância branca peridentada, mas falharam em observar alterações em substância cinzenta. A diminuição do volume em substância branca cerebelar descrita por Della Nave e cols.. também foi correlacionada com a gravidade do quadro clínico, corroborando com os achados do nosso estudo. E finalmente o terceiro estudo, o único brasileiro, encontrou evidências de dano axonal em cerebelo, tronco cerebral e substância branca subcortical em pacientes com AF, sugerindo que a disfunção neuronal na AF é muito mais abrangente do que anteriormente se pensava (França Jr e cols., 2009).

Na nossa análise volumétrica baseada em superfície encontramos anormalidades significativas no córtex cerebelar e na substância branca cerebelar, mas não encontramos estas alterações na substância cinzenta profunda. Nós também detectamos redução da espessura cortical no giro pré central à esquerda ( $p < 0,05$ ) nestes pacientes. A diferença entre os nossos

resultados e aqueles reportados nos três estudos referidos se deve provavelmente às técnicas e métodos usados na análise do pós processamento. Comparando os métodos de volumetria baseado em análise de superfície e o método baseado em voxel para estimar a espessura cortical, Clarkson e cols. (2011) concluíram que ambos os métodos são válidos e confiáveis mas o *software* Freesurfer produz resultados mais confiáveis.

As assimetrias encontradas nos nossos resultados (esquerda e direita) provavelmente se devem a pequena amostra de pacientes utilizada (Della Nave e cols., 2008). Em nosso estudo não avaliamos a dexteridade dos pacientes e não foi possível avaliar a influência de tal dado sobre estes resultados de neuroimagem assimétricos.

Nossos resultados sugerem a superioridade da técnica para investigação de estruturas corticais cerebrais. As limitações do nosso estudo relacionaram-se, principalmente, a pequena quantidade de pacientes analisados o que limitou ou até mesmo impediu correlações entre os achados de exame de imagem com o quadro clínico e as alterações genéticas.

## CONCLUSÕES

- 1- Os achados de espessura cortical e volumetria nesta amostra foram:
  - A espessura cortical mostrou-se alterada nos pacientes com AF se comparada ao grupo controle.
  - A região do giro pré central esquerdo apresentou-se com sua espessura cortical diminuída nos pacientes com AF.
  - A volumetria baseada em análise de superfície também se mostrou alterada nos pacientes com AF se comparada ao grupo controle.
  - Os volumes subcorticais foram menores na substância branca cerebelar (ambos os hemisférios), sem nenhuma alteração em substância cinzenta profunda.
  - Os volumes corticais cerebelares também mostraram-se diminuídos em ambos os hemisférios cerebelares nos pacientes com AF se comparado ao grupo controle.
  
- 2- Os achados de neuroimagem através do Tensor de Difusão e análise estatística TBSS evidenciadas nesta amostra, suportam a conclusão de que pacientes com Ataxia de Friedreich apresentam uma disfunção neuronal muito mais abrangente do que previamente descrita.
  
- 3- Correlacionando os resultados de exames de neuroimagem, a gravidade da doença (SARA), o quadro clínico e as anormalidades genéticas pudemos concluir que:
  - Houve uma forte correlação entre o maior escore de SARA e o menor volume de substância branca e córtex cerebelar.
  - Houve também uma correlação significativa entre os pacientes com disfagia que apresentavam mais de 500 repetições no alelo 1 (com menor número de repetições) e menor volume de substância branca em ambos os hemisférios cerebelares se comparado com o grupo controle.
  - Com relação ao uso da técnica de neuroimagem por Tensor de Difusão e Análise estatística com TBSS não foi possível detectar correlações entre estas técnicas e o escore de SARA, o quadro clínico ou as alterações genéticas nos pacientes com AF.

- Os resultados encontrados neste estudo explicam, parcialmente, o fenótipo clínico da Ataxia de Friedreich, e estudos posteriores com uma amostra mais significativa e aplicando testes que possam elucidar também a presença dos sintomas não motores da doença devem ser realizados.

## REFERÊNCIAS

Ackroyd RS, Finnegan JA, Green SH. Friedreich's ataxia. A clinical review with neurophysiological and echocardiographic findings. *Arch Dis Child*. 1984 Mar;59(3):217-21

Akhlaghi H1, Yu J, Corben L, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL, Storey E, Delatycki MB, Egan GF. Cognitive deficits in Friedreich ataxia correlate with micro-structural changes in dentatorubral tract. *Cerebellum*. 2014 Apr;13(2):187-98

Albano LM, Zatz M, Kim CA, Bertola D, Sugayama SM, Marques-Dias MJ, Kok F, Ferraretto I, Rosemberg S, Cocozza S, Monticelli A. Friedreich's ataxia: clinical and molecular study of 25 Brazilian cases. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2001 Sep-Oct;56(5):143-8

Andermann E, Remillard GM, Goyer C, Blitzer L, Andermann F, Barbeau A. Genetic and family studies in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci*. 1976 Nov;3(4):287-301

Angenent S, Haker S, Tannenbaum A, Kikinis R. On the Laplace-Beltrami operator and brain surface flattening. *IEEE Trans Med Imaging*. 1999 Aug;18(8):700-11

Arruda WO, Teive HA. Hereditary cerebellar ataxias: from hammer to genetics. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997 Sep;55(3B):666-76

Babcock M, de Silva D, Oaks R, Davis-Kaplan S, Jiralerspong S, Montermini L, Pandolfo M, Kaplan J. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science*. 1997 Jun 13;276(5319):1709-12

Blamire AM. The technology of MRI--the next 10 years? *Br J Radiol*. 2008 Aug;81(968):601-17

Bonilha da Silva C, Bergo F P, D'Abreu A, Cendes F, Lopes-Cendes I, Franca MC Jr. Dentate nuclei T2 relaxometry is a reliable neuroimaging marker in Friedreich's ataxia. *Eur J Neurol* 2014;21:1131-36

Braga-Neto P, Godeiro-Junior C, Dutra LA, Pedroso JL, Barsottini OG. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Apr;68(2):228-30

Brenneis C, Seppi K, Schocke MF, Müller J, Luginger E, Bösch S, Löscher WN, Büchel C, Poewe W, Wenning GK. Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2003 Oct;18(10):1132-8

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

Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Cañizares J, Koutnikova H, Bidichandani SI, Geller C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, Di Dona-

to S, Mandel JL, Coccozza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996 Mar 8;271(5254):1423-7

Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y, von Gabain A, Farrall M, Williamson R. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature*. 1988 Jul 21;334(6179):248-50

Chevis CF, da Silva CB, D'Abreu A, Lopes-Cendes I, Cendes F, Bergo FP, França MC Jr. Spinal cord atrophy correlates with disability in Friedreich's ataxia. *Cerebellum*. 2013 Feb;12(1):43-7

Clarkson M J, Cardoso M J, Ridgway G R, et al. A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *Neuroimage*. 2011;57:856-65

Connelly T, Farmer JM, Lynch DR, Doty RL. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Oct;74(10):1435-7

Conner KE, Rosenberg RN. The genetic basis of ataxia. In: Rosenber RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL. *The molecular and genetic basis of neurological disease*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997

Coppola G, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Perretti A, Santoro L, Vita G, Toscano A, Amboni M, Grimaldi G, Salvatore E, Caruso G, Filla A. Why do some Friedreich's ataxia patients retain tendon reflexes? A clinical, neurophysiological and molecular study. *J Neurol*. 1999 May;246(5):353-7

Corben LA, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL, Evans-Galea MV, Churchyard AJ, Delatycki MB. Characterising the neuropathology and neurobehavioural phenotype in Friedreich ataxia: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2012;769:169-84

Corben LA, Georgiou-Karistianis N, Fahey MC, Storey E, Churchyard A, Horne M, Bradshaw JL, Delatycki MB. Towards an understanding of cognitive function in Friedreich ataxia. *Brain Res Bull*. 2006 Jul 31;70(3):197-202

Cossée M, Dürr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P, Kostrzewa M, Nivelon-Chevallier A, Gustavson KH, Kohlschütter A, Müller U, Mandel JL, Brice A, Koenig M, Cavalcanti F, Tammara A, De Michele G, Filla A, Coccozza S, Labuda M, Montermini L, Poirier J, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol*. 1999 Feb;45(2):200-6

Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999 Feb;9(2):179-94

Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*. 1971 Mar 19;171(3976):1151-3

de Figueiredo EH, Borgonovi AF, Doring TM. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging, and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011 Feb;19(1):1-22

de Nóbrega E, Nieto A, Barroso J, Montón F. Differential impairment in semantic, phonemic, and action fluency performance in Friedreich's ataxia: possible evidence of prefrontal dysfunction. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007 Nov;13(6):944-52

Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, MacMillan JC, Collins V, Williamson R, Forrest SM. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet*. 1999 Nov 19;87(2):168-74

Della Nave R, Ginestroni A, Diciotti S, Salvatore E, Soricelli A, Mascalchi M. Axial diffusivity is increased in the degenerating superior cerebellar peduncles of Friedreich's ataxia. *Neuroradiology*. 2011 May;53(5):367-72

Della Nave R, Ginestroni A, Giannelli M, Tessa C, Salvatore E, Salvi F, Dotti MT, De Michele G, Piacentini S, Mascalchi M. Brain structural damage in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jan;79(1):82-5

Della Nave R, Ginestroni A, Tessa C, Salvatore E, Bartolomei I, Salvi F, Dotti MT, De Michele G, Piacentini S, Mascalchi M. Brain white matter tracts degeneration in Friedreich ataxia. An in vivo MRI study using tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2008 Mar 1;40(1):19-25

Desikan R, Lee I, Thundat T.. Effect of nanometer surface morphology on surface stress and adsorption kinetics of alkanethiol self-assembled monolayers. *Ultramicroscopy*. 2006 Jun-Jul;106(8-9):795-9

Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Koenig M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med*. 1996 Oct 17;335(16):1169-75

Epstein E, Farmer JM, Tsou A, Perlman S, Subramony SH, Gomez CM, Ashizawa T, Wilmot GR, Mathews K, Wilson RB, Balcer LJ, Lynch DR. Health related quality of life measures in Friedreich Ataxia. *J Neurol Sci*. 2008 Sep 15;272(1-2):123-8

Filla A, DeMichele G, Caruso G, Marconi R, Campanella G. Genetic data and natural history of Friedreich's disease: a study of 80 Italian patients. *JNeurol*. 1990 Oct;237(6):345-51

Finocchiaro G, Baio G, Micossi P, Pozza G, di Donato S. Glucose metabolism alterations in Friedreich's ataxia. *Neurology*. 1988 Aug;38(8):1292-96

Fjell AM, Westlye LT, Amlien I, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, Agartz I, Salat DH, Greve DN, Fischl B, Dale AM, Walhovd KB. High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cereb Cortex*. 2009 Sep;19(9):2001-12

França M C Jr, D'Abreu A, Yasuda C L, et al. A combined voxel-based morphometry and 1H-MRS study in patients with Friedreich's ataxia. *J Neurol*. 2009;256:1114-20

- Friedreich N. Ueber Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. Nachtrag. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1877; 70:140-152
- Friedreich N. Ueber degenerative atrophie der spinalen Hinterstränge. *Archiv Path Anat Physiol Klin Med.* 1863; 26:391-419
- Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, Bouchard JP. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci.* 1976 Nov;3(4):279-86.
- Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, Busa E, Pacheco J, Albert M, Killiany R, Maguire P, Rosas D, Makris N, Dale A, Dickerson B, Fischl B. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage.* 2006 Aug 1;32(1):180-94
- Harding AE, Hewer RL. The heart disease of Friedreich's ataxia: a clinical and electrocardiographic study of 115 patients, with an analysis of serial electrocardiographic changes in 30 cases. *Q J Med.* 1983 Autumn;52(208):489-502
- 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.* 1981Sep;104(3):589-620
- Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol.* 1993; 61:1-14.
- Huang YP, Tuason MY, Wu T, Plaitakis A. MRI and CT features of cerebellar degeneration. *J Formos Med Assoc.* 1993 Jun;92(6):494-508.
- Jones DK, Pierpaoli C. Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach. *Magn Reson Med.* 2005 May;53(5):1143-9
- Keppel Hesselink JM. A discussion from the previous century: multiple sclerosis or tabes dorsalis; or Friedreich's disease?. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1986 Dec 27;130(52):2353-6
- Klockgether T. Recent advances in degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol.* 2000 Aug;13(4):451-5
- Klockgether T, Petersen D, Grodd W, Dichgans J. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. Clinical, electrophysiological and MRI observations in comparison with Friedreich's ataxia. *Brain.* 1991 Aug;114 ( Pt 4):1559-73
- Klopper F, Delatycki MB, Corben LA, Bradshaw JL, Rance G, Georgiou-Karistianis N. The test of everyday attention reveals significant sustained volitional attention and working memory deficits in friedreich ataxia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011 Jan;17(1):196-200

Koeppen AH, Davis AN, Morral JA. The cerebellar component of Friedreich's ataxia. *Acta Neuropathol.* 2011 Sep;122(3):323-30.

Koeppen AH, Mazurkiewicz JE. Friedreich ataxia: neuropathology revised. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013 Feb;72(2):78-90

Koeppen AH. Nikolaus Friedreich and degenerative atrophy of the dorsal columns of the spinal cord. *J Neurochem.* 2013 Aug; 126(1):4-10

Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Dale AM, Fischl B. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Sep;60(9):878-88

Labuda M, Labuda D, Miranda C, Poirier J, Soong BW, Barucha NE, Pandolfo M. Unique origin and specific ethnic distribution of the Friedreich ataxia GAA expansion. *Neurology.* 2000 Jun 27;54(12):2322-4

Lamont PJ, Davis MB, Wood NW. Identification and sizing of the GAA trinucleotide repeat expansion of Friedreich's ataxia in 56 patients. Clinical and genetic correlates. *Brain.* 1997 Apr; 120 (Pt 4): 673-80

Lukas C, Schöls L, Bellenberg B, Rüb U, Przuntek H, Schmid G, Köster O, Suchan B. Dissociation of grey and white matter reduction in spinocerebellar ataxia type 3 and 6: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett.* 2006 Nov 20;408(3):230-5

Mantovan MC1, Martinuzzi A, Squarzanti F, Bolla A, Silvestri I, Liessi G, Macchi C, Ruzza G, Trevisan CP, Angelini C. Exploring mental status in Friedreich's ataxia: a combined neuropsychological, behavioral and neuroimaging study. *Eur J Neurol.* 2006 Aug;13(8):827-35

Mascalchi M, Salvi F, Piacentini S, Bartolozzi C. Friedreich's ataxia: MR findings involving the cervical portion of the spinal cord. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Jul;163(1):187-91

McCabe DJ1, Ryan F, Moore DP, McQuaid S, King MD, Kelly A, Daly K, Barton DE, Murphy RP. Typical Friedreich's ataxia without GAA expansions and GAA expansion without typical Friedreich's ataxia. *J Neurol.* 2000 May;247(5):346-55

Milbrandt TA1, Kunes JR, Karol LA. Friedreich's ataxia and scoliosis: the experience at two institutions. *J Pediatr Orthop.* 2008 Mar;28(2):234-8

Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron.* 2006 Sep 7;51(5):527-39

Mott FW. Case of Friedreich's disease, with autopsy and systematic microscopical examination of the nervous system. *Arch Neurol Psychiat (Lond).* 1907; 3:180-200

Nardulli R, Monitillo V, Losavio E, Fiore P, Nicolardi G, Megna G. Urodynamic evaluation of 12 ataxic subjects: neurophysiopathologic considerations. *Funct Neurol.* 1992 May-Jun;7(3):223-5

Occipital Visual Pathways In: Catani M, de Schotten Thiebaut M , eds. Atlas of Human Brain Connections. Volume 1. Oxford University Press, 2012:300-310

Palau F, Sevilla T. Genetics of the peripheral neuropathies and hereditary ataxias. *Neurologia*. 1995 Dec; 10(1):32-43

Pandolfo M, Arpa J, Delatycki MB, Le Quan Sang KH, Mariotti C, Munnich A, Sanz-Gallego I, Tai G, Tarnopolsky MA, Taroni F, Spino M, Tricta F. Deferiprone in Friedreich ataxia: A 6-Month randomized controlled trial. *Ann Neurol*. 2014 Oct;76(4):509-21

Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol*. 2008Oct;65(10):1296-303

Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Giunti P. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem*. 2013 Aug;126 Suppl 1:103-17

Parkinson MH, Schulz JB, Giunti . Co-enzyme Q10 and idebenone use in Friedreich's ataxia. *J Neurochem*. 2013 Aug;126 Suppl 1:125-41

Pearce JM. Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 May; 75(5): 688

Rance G, Corben L, Barker E, Carew P, Chisari D, Rogers M, Dowell R, Jamaluddin S, Bryson R, Delatycki MB. Auditory perception in individuals with Friedreich's ataxia. *Audiol Neurootol*. 2010;15(4):229-40

Richter A, Poirier J, Mercier J, Julien D, Morgan K, Roy M, Gosselin F, Bouchard JP, Melançon SB. Friedreich ataxia in Acadian families from eastern Canada: clinical diversity with conserved haplotypes. *Am J Med Genet*. 1996 Sep;64(4):594-601.

Salat DH, Tuch DS, Greve DN, van der Kouwe AJ, Hevelone ND, Zaleta AK, Rosen BR, Fischl B, Corkin S, Rosas HD, Dale AM. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging*. 2005 Aug-Sep;26(8):1215-27

Sanchez-Ortiz GI, Rueckert D, Burger P. Knowledge-based tensor anisotropic diffusion of cardiac magnetic resonance images. *Med Image Anal*. 1999 Mar;3(1):77-101

Schöls L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen JT, Epplen C. Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain*. 1997 Dec;120 (Pt 12):2131-40

Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006 Jul 15;31(4):1487-505

Soragni E, Miao W, Iudicello M, Jacoby D, De Mercanti S, Clerico M, Longo F, Piga A, Ku S, Campau E, Du J, Penalver P, Rai M, Madara JC, Nazor K, O'Connor M, Maximov A, Loring JF, Pandolfo M, Durelli L, Gottesfeld JM, Rusche JR. Epigenetic therapy for Friedreich ataxia. *Ann Neurol*. 2014 Oct;76(4):489-508

- Stehling O, Elsässer HP, Brückel B, Mühlhoff U, Lill R. Iron-sulfur protein maturation in human cells: evidence for a function of frataxin. *Hum Mol Genet.* 2004 Dec 1;13(23):3007-15
- Taylor WD, Hsu E, Krishnan KR, MacFall JR. Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research. *Biol Psychiatry.* 2004 Feb 1;55(3):201-7
- Tyrer JH. Friedreich's ataxia In: Vinken PJ, Bruyn GW, DeJong JMBV, eds. *Handbook of clinical neurology.* Volume 21, System disorders and atrophies, part 1. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1975:359-64
- Vezina JG, Bouchard JP, Bouchard R. Urodynamic evaluation of patients with hereditary ataxias. *Can J Neurol Sci.* 1982 May;9(2):127-9
- Von Hohenberg C C, Schocke M F, Wigand M C, Nachbauer W, Guttman C R, Kubicki M, et al. Radial Diffusivity in the cerebellar peduncles correlates with clinical severity in Friedreich ataxia. *Neurol Sci* 2013;34:1458-62
- Wessel K, Schroth G, Diener HC, Müller-Forell W, Dichgans J. Significance of MRI-confirmed atrophy of the cranial spinal cord in Friedreich's ataxia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1989;238(4):225-30
- Wilson RB, Lynch DR, Fischbeck KH. Normal serum iron and ferritin concentrations in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol.* 1998 Jul;44(1):132-4
- Yeo BT, Sabuncu M, Vercauteren T, Ayache N, Fischl B, Golland P. Spherical demons: fast surface registration. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2008;11(Pt 1):745-53
- Yoon T, Cowan JA. Frataxin-mediated iron delivery to ferrochelatase in the final step of heme biosynthesis. *J Biol Chem.* 2004 Jun 18;279(25):25943-6
- Zalesky A, Akhlaghi H, Corben LA, Bradshaw JL, Delatycki MB, Storey E, Georgiou-Karistianis N, Egan GF. Cerebello-cerebral connectivity deficits in Friedreich ataxia. *Brain Struct Funct.* 2014 May;219(3):969-81

## APÊNDICE

### PROTOCOLO DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR

Nome			Registro-
Data	Data de Nascimento	Sexo	Raça
Profissão	Endereço		
			Telefone
Idade		Idade de início dos sintomas	

#### HISTÓRIA FAMILIAR

Pais consangüíneos:  - sim

- não

Etnia: avós maternos \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ avós paternos \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares:

sim

não

não sabe

Heredograma
-------------

HERANÇA:  autossômica dominante  - autossômica recessiva  -  
outra \_\_\_\_\_

Comorbidades \_\_\_\_\_

Uso de medicamentos? \_\_\_\_\_

#### EXAMES COMPLEMENTARES

Tomografia de Crânio : realizada em \_\_\_\_\_

- normal  - não realizada

- alterada \_\_\_\_\_

Ressonância Nuclear Magnética Encefálica : realizada em \_\_\_\_\_

- normal  - não realizada

- alterada \_\_\_\_\_

Ceruloplasma Sérica realizada em \_\_\_\_\_

- normal  - alterada \_\_\_\_\_  - não realizada

**VDRL**

- normal       - alterada \_\_\_\_\_       - não realizada

Eletromiografia realizada em \_\_\_\_\_

- normal       - não realizada

- alterada \_\_\_\_\_

ECG realizado em \_\_\_\_\_

- normal       - não realizada

- alterada \_\_\_\_\_

Ecocardiograma realizado em \_\_\_\_\_

- normal       - não realizada

- alterada \_\_\_\_\_

Urodinâmica realizada em \_\_\_\_\_

- normal       - não realizada

- alterada \_\_\_\_\_

	MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	INÍCIO
	Ataxia	
	de marcha	
	axial	
	apendicular	
	Tremor cerebelar	
	Disartria	
	Disfagia	
	Disfunção cognitiva	
	Distúrbios da motricidade ocular	
	Oftalmoparesia/plegia horizontal	
	Oftalmoparesia/plegia vertical	
	Movimentos sacádicos lentos	
	Nistagmo	
	Horizontal	
	Vertical	
	Outro	
	Outros distúrbios da motricidade ocular	
	Comprometimento de pares cranianos	
	“bulging eyes”	
	Sinais piramidais <input type="checkbox"/> MMSS <input type="checkbox"/> MMII	
	Hiperreflexia	
	Espasticidade	
	Sinal de Babinski	

	Distúrbios do movimento	
	Movimentos coreicos	
	Distonia	
	Mioclonia	
	Tremor	
	Balismo	
	Atetose	

	Estereotipia	
	Tique	
	Acatisia	
	Parkinsonismo	
	Tremor de repouso	
	Rigidez	
	Bradicinesia	
	Instabilidade postural	
	Outro distúrbio do movimento	
	Comprometimento da sensibilidade	
	Superficial tipo neuropático	
	Profunda- Ataxia sensitiva	
	Perda da Acuidade Visual	
	Fundoscopia alterada:	
	Perda da Acuidade Auditiva	
	Sinais de NMI	
	Amiotrofia periférica	
	Arreflexia profunda	
	Fasciculações	
	Face	
	MMII	
	MMSS	
	Tronco	
	Pés Cavus	
	Escoliose	
	Distúrbios autonômicos	
	Bexiga Neurogênica	

#### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- AEC – Tipo \_\_\_\_\_
- ADPRL
- AEC episódica
- A Friedreich
- outras \_\_\_\_\_

ESTUDO GENÉTICO \_\_\_\_\_

TRATAMENTO INSTITUÍDO \_\_\_\_\_

# TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

## Informações para o paciente e Consentimento Livre e Esclarecido

### ESTUDO: AVALIAÇÃO DO CEREBELO ATRAVÉS DE TENSOR DE DIFUSÃO NA ATAXIA DE FRIEDREICH

Nome do Paciente:

te: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Número do Paciente: \_\_\_\_\_  
Fem.

Sexo:  Masc.

#### **Nome e Endereço do Investigador:**

Prof Arnolfo de Carvalho Neto

Clínica DAPI ( Diagnóstico Avançado Por Imagem )

Unidade Mercês: Rua Brigadeiro Franco, nº122, Curitiba – PR. Fone: 32503000.

**Telefone para contato:** (41) 9971-0502

**Este documento deve estar em duas vias, sendo uma para o paciente e outra para o investigador.**

#### **Caro paciente:**

Por favor, leia este documento com atenção. Trata-se de um convite para participar de uma pesquisa, da qual você não é obrigado a participar. É importante que você leia todas essas informações para conhecer a proposta do estudo. Se você não entender qualquer informação deste formulário, seu médico estará a disposição para esclarecer suas dúvidas.

#### **Qual a proposta do estudo?**

A ressonância magnética é o método de imagem de escolha na avaliação do cerebelo, sem utilizar radiações danosas ao corpo humano. O objetivo deste estudo é avaliar as alterações do cerebelo em pacientes com ataxia de Friedreich utilizando novas técnicas de ressonância magnética. Todos os exames de imagem serão realizados na Clínica DAPI - Diagnóstico Avançado Por Imagem.

#### **Eu sou obrigado a participar deste estudo?**

Não. Sua participação é voluntária. Se você preferir não participar, não precisa se justificar. Você também pode desistir a qualquer momento sem dar explicações. Seu acompanhamento médico e relacionamento não serão afetados de maneira alguma.

#### **O que vai acontecer se eu participar?**

Se você concordar em participar do estudo, primeiramente, você assinará um termo de adesão ao estudo (este consentimento informado). Então, será submetido(a) a um exame de ressonância devidamente agendado, na Clínica de Imagem DAPI, situado Rua Brigadeiro Franco, nº122, Curitiba – PR. .

#### **Quais são os benefícios do estudo?**

A hipótese dos autores é que as técnicas mais modernas de ressonância magnética poderão mostrar alterações precoces no cerebelo de pacientes com ataxia de Friedreich, possibilitando diagnósticos mais precoces da doença.

**A quais riscos estou sujeito(a)?**

Nenhum. O presente estudo não apresenta risco extra ao paciente em investigação. Os exames de imagem serão realizados sem anestesia e sem injeção de qualquer meio de contraste.

**Terei algum custo envolvido?**

Você não será pago por participar do estudo e gastos extras que você venha a ter, como transporte e alimentação, não serão reembolsados.

**Quem está organizando e conduzindo o estudo?**

O estudo foi organizado e está sendo realizado por professores e médicos do Hospital de Clínicas da UFPr, dos setores de neurologia e radiologia, em colaboração com a Clínica DAPI ( Diagnóstico Avançado Por Imagem ) em Curitiba e com o Departamento de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

**Confidencialidade**

Sua privacidade será protegida. Seu nome ou qualquer outro dado que possa lhe identificar ficará em sigilo. Quando os resultados do estudo forem publicados, sua identidade será preservada, ficando toda responsabilidade por sua privacidade diretamente ligada ao pesquisador inicial deste estudo.

**Posso mudar de idéia?**

Sua participação no estudo é voluntária. Você não estará abrindo mão de seus direitos ao assinar este termo de consentimento. Você pode desistir do estudo a qualquer momento, sem afetar seu tratamento presente ou futuro. Da mesma forma você pode ser desligado do estudo caso não siga corretamente as instruções de seu médico.

**Quem contatar?**

Por favor, lei a releia e esclareça suas dúvidas. Você pode contatar o coordenador do estudo, Prof. Arnolfo de Carvalho Neto pelo fone (41) 9971-0502, a qualquer momento se tiver dúvidas. Ele vai manter-lhe atualizado sobre o estudo, bem como poderá fornecer qualquer informação sobre seus direitos como participante.

### **Consentimento informado do paciente ou representante legal**

Favor preencher abaixo o nome do médico com quem você falou sobre o estudo e assinale um X nas respostas abaixo ( com caneta e sem rasuras ).

Eu \_\_\_\_\_ falei \_\_\_\_\_ com \_\_\_\_\_ o  
Dr. \_\_\_\_\_ sobre o estudo.

PERGUNTA	SIM	NÃO
<b>1. Eu li o consentimento informado e tenho uma cópia do mesmo</b>		
<b>2. Eu pude conversar com o médico e esclarecer todas minhas dúvidas</b>		
<b>3. O médico explicou-me o estudo e eu entendi</b>		
<b>4. Eu entendo que vou receber informações sobre os objetivos deste estudo neste consentimento informado</b>		
<b>5. Eu entendo que as informações sobre este estudo serão mantidas em sigilo, sem qualquer identificação do paciente</b>		
<b>6. Eu entendo que tenho liberdade para desistir do estudo a qualquer momento, sem dar qualquer explicação e sem prejuízo em futuro tratamento</b>		
<b>7. Eu concordo em participar do estudo e dou meu consentimento pleno e espontâneo</b>		

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Nome do responsável pelo paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente ou responsável: \_\_\_\_\_ Curitiba, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome do médico: \_\_\_\_\_

Assinatura do médico: \_\_\_\_\_ Curitiba, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Examinador :**

**Paciente :**

**Data:**

### **Escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA)**

#### **1) Marcha**

O paciente é solicitado (1) a andar em uma distância segura paralela a uma parede e dar uma meia-volta (meia volta para direção oposta da marcha) e (2) andar pé-ante-pé sem apoio.

- 0 Normal, sem dificuldade para andar, virar-se ou andar na posição pé-ante-pé (até um erro aceito)
- 1 Discretas dificuldades, somente visíveis quando anda 10 passos consecutivos na posição pé-ante-pé
- 2 Claramente anormal, marcha na posição pé-ante-pé impossível com 10 ou mais passos
- 3 Consideravelmente cambaleante, dificuldades na meia-volta, mas ainda sem apoio
- 4 Marcadamente cambaleante, necessitando de apoio intermitente da parede
- 5 Gravemente cambaleante, apoio permanente com uma bengala ou apoio leve de um braço
- 6 Marcha > 10 m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante)
- 7 Marcha < 10 m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante)
- 8 Incapaz de andar mesmo com apoio

**Pontuação:**

#### **2) Postura**

O paciente é solicitado a permanecer (1) na posição natural, (2) com os pés juntos e em paralelo (dedões juntos) e (3) em pé-ante-pé (ambos os pés em uma linha, sem espaço entre os tornozelos e os dedos). Deve-se retirar os sapatos e olhos permanecerem abertos. Para cada condição, três tentativas são permitidas. A melhor resposta é considerada.

- 0 Normal, consegue permanecer em pé na posição pé-ante-pé por > 10 s
- 1 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos sem desvios, mas não na posição de pé-ante-pé por > 10 s
- 2 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos por > 10 s, mas somente com desvios
- 3 Capaz de permanecer em pé por > 10 s sem apoio na posição natural, mas não com os pés juntos
- 4 Capaz de permanecer em pé por > 10 s na posição natural somente com apoio intermitente
- 5 Capaz de permanecer em pé por > 10 s na posição natural somente com apoio constante de um braço
- 6 Incapaz de permanecer em pé por > 10 s mesmo com apoio constante de um braço

**Pontuação:**

#### **3) Sentar**

O paciente é solicitado a sentar na cama de exame sem apoio dos pés, olhos abertos e braços esticados na frente.

- 0 Normal, sem dificuldades em sentar > 10 s
- 1 Discretas dificuldades, desvios leves
- 2 Desvios constantes, mas capaz de sentar > 10 s sem apoio
- 3 Capaz de sentar > 10 s somente com apoio intermitente
- 4 Incapaz de sentar > 10 s sem um apoio constante

**Pontuação:**

#### 4) Distúrbios da fala

A fala é avaliada durante uma conversação normal

- 0 Normal
- 1 Sugestivo de alteração na fala
- 2 Alteração na fala, mas fácil de entender
- 3 Ocasionalmente palavras difíceis de entender
- 4 Muitas palavras difíceis de entender
- 5 Somente palavras isoladas compreensíveis
- 6 Fala inteligível / anartria

**Pontuação:**

#### 5) Teste de perseguição do dedo

Cada lado avaliado isoladamente

O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. O examinador senta em frente do paciente e realiza 5 movimentos consecutivos inesperados e rápidos de apontar em um plano frontal, a mais ou menos 50% do alcance do paciente. Os movimentos deverão ter uma amplitude de 30 cm e uma frequência de 1 movimento a cada 2 segundos. O paciente é solicitado a seguir os movimentos com o índice, o mais preciso e rápido possível. É considerada a execução dos 3 últimos movimentos.

- 0 Ausência de dismetria
- 1 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 5 cm
- 2 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 15 cm
- 3 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo > 15 cm
- 4 Incapaz de realizar os 5 movimentos

**Pontuação direito:**  
Média dos dois lados (D + E / 2):

**Pontuação esquerdo:**

#### 6) Teste index-nariz

Cada lado avaliado isoladamente

O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente aponte repetidamente seu índice em seu nariz para o dedo do examinador, que está a cerca de 90% do alcance do paciente. Os movimentos são realizados a uma velocidade moderada. A execução do movimento é graduada de acordo com a amplitude do tremor de ação.

- 0 Ausência de tremor
- 1 Tremor com uma amplitude < 2 cm
- 2 Tremor com uma amplitude < 5 cm
- 3 Tremor com uma amplitude > 5 cm
- 4 Incapaz de realizar os 5 movimentos

**Pontuação direito:**  
Média dos dois lados (D + E / 2):

**Pontuação esquerdo:**

#### 7) Movimentos alternados e rápidos das mãos

Cada lado avaliado isoladamente

O paciente deve permanecer confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente realize 10 ciclos com alternância pronação e supinação em suas coxas o mais rápido e preciso possível. O movimento é demonstrado ao paciente há aproximadamente 10 ciclos em 7 segundos. O tempo exato para execução do movimento deverá ser obtido.

- 0 Normal, sem irregularidades (realiza < 10s)
- 1 Discretamente irregular (realiza < 10s)
- 2 Claramente irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, mas realiza < 10 s

- 3 Muito irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, realiza > 10s  
4 Incapaz de completar 10 ciclos

**Pontuação direito:**

**Pontuação esquerdo:**

**Média dos dois lados (D + E /2):**

**8) Manobra calcânhar Joelho**

**Cada lado avaliado isoladamente**

O paciente deita na cama de exame, sem conseguir visualizar suas pernas. É solicitado que levante uma perna, aponte com o calcânhar no outro joelho, deslize pela tibia até o tornozelo e retorne a perna em repouso na cama. A tarefa é realizada 3 vezes. O movimento de deslizamento deverá ser feito em 1 s. Se o paciente deslizar sem o contato com a tibia em todas as três tentativas, gradue como 4.

**0 Normal**

**1 Discretamente anormal, contato com a tibia mantido**

**2 Claramente anormal, saída da tibia mais do que 3 vezes durante 3 ciclos**

**3 Gravemente anormal, saída da tibia 4 ou mais vezes durante 3 ciclos**

**4 Incapaz de realizar a tarefa**

**Pontuação direito:**

**Pontuação esquerdo:**

**Média dos dois lados (D + E /2):**

**TOTAL:**