

# ATAXIA DE FRIEDREICH E DIABETES MELLITUS

## Estudo de uma Família

MIGUEL MELO, ANA FAGULHA, LUISA BARROS, JOANA GUIMARÃES, FRANCISCO CARRILHO, MANUELA CARVALHEIRO

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

### RESUMO

A ataxia de Friedreich é uma das síndromes genéticas associadas à Diabetes Mellitus. Trata-se de uma doença neurodegenerativa com hereditariedade autossómica recessiva, provocada pela presença em homozigotia de uma mutação dinâmica no gene FRDA, que origina um défice de frataxina, proteína mitocondrial envolvida no metabolismo do ferro. Constitui a causa mais frequente de ataxia hereditária. A doença manifesta-se habitualmente na infância, com um quadro de ataxia, disartria, escoliose e deformidades dos pés. Dois terços dos doentes têm miocardiopatia hipertrófica, 10% têm diabetes e 20% têm anomalias da homeostase da glicose. Na etiologia da Diabetes Mellitus estão implicados mecanismos de insulino-resistência e insulinopenia provocada pela destruição selectiva das células  $\beta$  por mecanismos não imunológicos. A sobrevida média é de 35 anos; a causa de morte tem geralmente origem na cardiopatia ou em complicações da diabetes.

Apresentam-se os casos clínicos de duas irmãs gémeas com 28 anos de idade, com ataxia de Friedreich diagnosticada na primeira década de vida e com o diagnóstico subsequente de diabetes no início da terceira década. Refere-se também o caso de uma terceira irmã com ataxia de Friedreich e ainda sem alterações do metabolismo glucídico, pertencente à mesma fratria, que é completada por dois irmãos saudáveis.

A propósito destes casos, discute-se a base fisiopatológica da Diabetes Mellitus associada a esta doença e suas implicações terapêuticas, quer na abordagem dos doentes com ataxia, quer na abordagem dos familiares com diabetes e sem manifestações neurológicas. Debate-se também o papel do estudo genético no diagnóstico, prognóstico e aconselhamento genético.

*Palavras-chave: ataxia, Friedreich, diabetes*

### SUMMARY

#### FRIEDREICH ATAXIA AND DIABETES MELLITUS - A FAMILY STUDY

Friedreich's ataxia (FA) is one of the genetic syndromes sometimes associated with diabetes and the most common hereditary ataxia. It is an autosomal recessive neurodegenerative disease, caused by a mutation in the FRDA gene, which originates decreased expression of frataxin, a mitochondrial protein involved in iron metabolism. The disorder is usually manifest in childhood and is characterised by ataxia, dysarthria, scoliosis and feet deformity. About two thirds of patients have hypertrophic

cardiomyopathy, 10% have diabetes and 20% have another glucose homeostasis disorder. Both insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction are implicated in this patients' diabetes pathophysiology. The mean half-life is 35 years. Cause of death is usually related to cardiomyopathy or diabetes' complications.

We report the case study of two twin sisters with 28 years old, in whom FA was diagnosed in the first decade, both of them with diabetes since their early twenties. A third sister with FA is reported, with no glucose homeostasis disorder. They also have two healthy male brothers.

Based in this cases, the FA associated diabetes pathophysiology is discussed, concerning the therapeutic approach to these patients and to their diabetic relatives without neurologic symptoms. The role of molecular genetic testing and genetic counselling are also debated.

*Keywords: Friedreich, ataxia, diabetes*

## INTRODUÇÃO

A ataxia de Friedreich (AF) é a ataxia hereditária mais frequente, com uma prevalência estimada na Europa de 1/50000<sup>1</sup>. É uma doença neurodegenerativa hereditária com transmissão autossômica recessiva, que afecta predominantemente os gânglios das raízes dorsais, os cordões posteriores e os tractos corticoespinhal e espinhocerebeloso da espinhal medula e do cerebelo. O quadro clínico inicia-se geralmente antes dos vinte anos de idade e caracteriza-se pela presença de ataxia, disartria, alterações das sensibilidades (começando pela proprioceptiva), diminuição ou ausência de reflexos musculotendinosos nos membros inferiores, sinais piramidais, escoliose e deformidades nos membros (Quadro I). A evolução do quadro é progressiva e inexorável. Dois terços dos doentes desenvolvem miocardiopatia hipertrófica<sup>2</sup>, 25% dos pacientes têm atrofia do nervo óptico, frequentemente assintomática<sup>3</sup> e 10% apresentam surdez neuro-sensorial<sup>4</sup>. Cerca de 10% desenvolve Diabetes Mellitus e uns adicionais 20% vêm a apresentar anomalia da tolerância à glicose<sup>1</sup>. O tempo de evolução médio entre os primeiros sintomas e a perda da capacidade de deambulação é de 11 anos. A morte ocorre geralmente na quarta década de vida, com uma idade média 35 anos. A causa do óbito prende-se na maior parte dos casos com a cardiopatia ou com complicações da diabetes. Cerca de um quarto dos doentes têm uma apresentação atípica, com início das manifestações tardio (após os 25 anos), reflexos musculotendinosos conservados e uma evolução mais lenta.

*Quadro I - Frequência dos principais sinais clínicos na Ataxia de Friedreich*

Sinal	% de doentes
Ataxia da marcha e membros	100
Disartria	91 – 97
Arreflexia nos membros inferiores	87 – 99
Perda sensibilidade vibratória	73 – 78
Reflexos cutâneo-plantares em extensão	79 – 89
Diminuição da força muscular nos membros	67 – 88
Escoliose	60 – 79
Pes cavus	55
Nistagmo horizontal	20 – 40
Atrofias musculares nos membros inferiores	39
Redução da acuidade visual	13 – 18
Redução da acuidade auditiva	8 – 13
Neuropatia axonal	96 – 98
Miocardiopatia (na ecografia)	63
Diabetes ou alterações da homeostase da glicose	10 – 32

Esta patologia é provocada por mutações no gene FRDA, situado no locus 9q13, que codifica a proteína mitocondrial frataxina, envolvida no metabolismo do ferro. O défice de frataxina provoca uma acumulação de ferro a nível mitocondrial, que vai lesar as enzimas que contêm grupos ferro-sulfurosos, nomeadamente os complexos I, II e III da cadeia respiratória e a aconitase, enzima do ciclo de Krebs. Gera-se desta forma um defeito respiratório mitocondrial e subsequente produção de radicais livres de oxigénio que, juntamente com a acumulação de

ferro, levam à lesão dos tecidos atingidos.

Em mais de 95% dos casos está presente em homozigotia uma mutação dinâmica, que consiste na expansão da repetição do triplete GAA no primeiro intrão do gene FRDA. Consideram-se normais os alelos que possuem entre 6 e 36 repetições GAA<sup>5</sup>, que geralmente são estáveis durante a meiose e mitose. Os alelos pré-mutados possuem entre 34 e 60 repetições do triplete GAA e são compatíveis com uma expressão normal de frataxina, razão pela qual estão associados com um fenótipo normal. A sua relevância deve-se ao facto de serem instáveis durante a meiose, podendo expandir-se ou contrair-se na transmissão vertical e originar alelos mutados. Os alelos mutados apresentam de 66 a 1700 repetições<sup>5</sup> e estão associados ao fenótipo doente. Os alelos pré-mutados apenas podem sofrer expansões se forem herdados do progenitor feminino. No caso do alelo ser transmitido pelo pai, apenas pode sofrer contracções ou manter-se inalterado. As sequências com um número de repetições elevado tendem a originar uma estrutura de DNA diferente chamada «sticky DNA», formado pela associação de dois tripletos, o que vai diminuir a transcrição do gene. Cerca de 4% dos doentes são heterozigotos compostos, possuindo um alelo com expansão GAA anormal e outro com uma mutação pontual.

Existe uma forte correlação entre as características clínicas e o tamanho do menor alelo com repetições. De facto, a extensão da repetição GAA está relacionada inversamente com a idade de início e com o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a perda da capacidade de deambulação. Há também uma relação directa entre o número de tripletos e a prevalência de miocardiopatia, deformidades dos pés e escoliose<sup>5,6</sup>. A presença de uma relação entre as alterações do metabolismo glucídico e a extensão dos alelos não está ainda completamente elucidada. Enquanto que num estudo<sup>7</sup> se concluiu que os doentes com diabetes apresentavam um maior número de repetições, noutra<sup>1</sup> não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa. Apesar disto, estabeleceu-se uma correlação entre a incidência de diabetes a uma idade mais jovem de início do quadro<sup>6</sup>.

A Diabetes Mellitus associada à AF tem por base um mecanismo fisiopatológico duplo, coexistindo insulino-resistência e insulino-penia<sup>8</sup>. A insulino-resistência está presente desde cedo, como o comprova uma secreção de insulina aumentada e retardada durante uma prova de tolerância oral à glicose com 75g e uma actividade periférica da insulina significativamente reduzida, em doentes com AF sem critérios de diagnóstico de anomalia da tolerância à glicose ou Diabetes Mellitus. A origem da insulino-re-

sistência permanece desconhecida, não parecendo relacionar-se com a imobilidade dos doentes. A hipótese mais difundida é a diminuição da afinidade dos receptores da membrana à insulina<sup>9</sup>; outros autores defendem que a formação de radicais livres desempenha um papel preponderante, uma vez que a insulino-resistência foi associada de forma independente com a formação de espécies reactivas de oxigénio em vários modelos<sup>10</sup>. A insulino-penia é uma característica marcante, sendo causada pela destruição das células  $\beta$  pela acumulação de ferro e radicais livres nas mitocôndrias. Isto leva a que a cetoacidose seja uma forma de apresentação frequente nestes doentes. Um estudo realizado em ratinhos demonstrou que a disrupção do gene da frataxina em células  $\beta$  leva ao desenvolvimento de diabetes, com diminuição da massa de células  $\beta$ , do número de ilhéus e do tamanho relativo dos ilhéus, que por sua vez apresentam uma diminuição do número de células em proliferação e um aumento das células em apoptose.

Importante sob ponto de vista epidemiológico é o facto dos indivíduos com pré-mutação (expansões intermédias do triplete GAA) terem um risco três a quatro vezes superior ao da população geral para o desenvolvimento de diabetes. De facto, estima-se que até 25% dos indivíduos classificados como diabéticos tipo 2 possam pertencer a este grupo genético<sup>11</sup>. A base fisiopatológica destes casos de diabetes poderá ser semelhante à dos doentes com AF.

O diagnóstico da AF é geralmente feito com base em critérios clínicos (Quadro I). No entanto, a confirmação por testes de genética molecular é recomendada para todos os casos suspeitos. Uma vez que através destes testes se toma conhecimento do número de repetições GAA presentes num doente, o estudo genético permite não só confirmar o diagnóstico mas também dar indicações relativamente ao prognóstico, nomeadamente em termos de gravidade do quadro, evolução e probabilidade de vir a desenvolver miocardiopatia. Os testes moleculares permitem também o aconselhamento genético das famílias afectadas, particularmente dos irmãos saudáveis dos doentes, que possuem uma probabilidade de 2/3 de serem portadores da mutação.

O tratamento da AF é de suporte, envolvendo a Medicina Física e Reabilitação, suporte psicológico e intervenções ortopédicas para correcção de deformações. A terapia anti-oxidante com idebenona ou vitamina E, assim como a terapêutica com quelantes do ferro como a desferrioxamina, não altera a evolução da doença. A diabetes associada deve ser tratada com insulina face à base fisiopatológica descrita. O tratamento da miocardiopatia é semelhante ao dos outros doentes.

Apresentam-se de seguida de forma resumida os casos clínicos estudados.

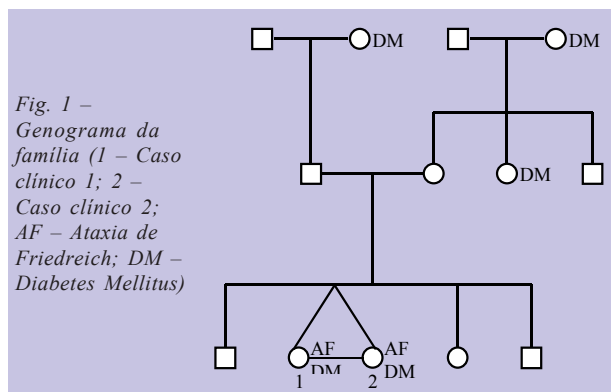
### Caso Clínico 1

Doente do sexo feminino, actualmente com 30 anos. As primeiras manifestações de AF ocorreram aos cinco anos (alterações da marcha). Foi desde então seguida no Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC), tendo sido estabelecido o diagnóstico clínico de AF aos 13 anos. Com 18 anos foi-lhe diagnosticada miocardiopatia hipertrófica. O diagnóstico de DM teve lugar após um episódio de cetoacidose aos 19 anos. A insulinopenia foi confirmada na prova de estimulação com 1mg iv de glucagon (Quadro II); os auto-anticorpos marcadores de DM do tipo 1 (anti-GAD, anti-insulina e anti-células dos ilhéus) foram negativos. Iniciou insulinoterapia intensiva desde o diagnóstico, com duas administrações de insulina de acção intermédia e três de acção curta (dose média de 0,78 U/kg/dia). Aos 23 anos perdeu a capacidade de deambulação, deslocando-se desde então em cadeira de rodas. O estudo genético realizado aos 24 anos (1998) confirmou o diagnóstico, evidenciando dois alelos com a expansão GAA (900/1100). Actualmente continua com insulinoterapia intensiva em esquema terapêutico semelhante ao inicial (dose média de 1,13 U/kg/dia), com bom controlo metabólico – a HbA1c média nos últimos três anos foi de 6,9%. Não apresenta retinopatia ou nefropatia. Não faz qualquer outra terapêutica farmacológica. Encontra-se institucionalizada.

Quadro II – Prova de Estimulação pelo Glucagon

	Caso Clínico 1		Caso Clínico 2	
	0'	6'	0'	6'
Glicemia (mg/dl)	235	270	227	247
Peptídeo C (ng/ml)	1,2	1,5	1,7	3,7

No que diz respeito aos antecedentes familiares (figura 1), salientam-se os casos de DM (uma tia e as duas avós), todos diagnosticados após os 40 anos. Ambas as avós são insulino-tratadas.



### Caso Clínico 2

Irmã gémea monozigótica da doente referida no caso clínico 1, cujos sintomas iniciais foram alterações da marcha e deformações dos pés (pé cavo) detectados aos seis anos. Foi desde então seguida conjuntamente com a irmã na Consulta de Neurologia do HPC, tendo a AF sido diagnosticada clinicamente aos 13 anos. Na sequência de uma síndrome poliúrio-polidipsico foi feito o diagnóstico de Diabetes Mellitus aos 20 anos. Do estudo realizado na altura destacam-se: auto-anticorpos anti-insulina, anti-GAD e anti-células dos ilhéus negativos; prova de estimulação com 1 mg de glucagon iv evidenciando uma capacidade secretora bastante superior à da irmã (Quadro II); miocardiopatia hipertrófica evidenciada por ecocardiograma. Faz insulinoterapia intensiva desde o diagnóstico, com duas administrações de insulina de acção intermédia e três de acção curta (dose média inicial de 0,63 U/kg/dia, actualmente com 0,81 U/kg/dia). Está confinada a uma cadeira de rodas desde os 22 anos. O diagnóstico foi confirmado por estudo genético realizado conjuntamente com o da irmã aos 24 anos. Actualmente apresenta um bom controlo metabólico – HbA1c nos últimos três anos de 6,1%. Não apresenta retinopatia ou nefropatia diabéticas. Está institucionalizada, tal como a irmã (caso clínico 1).

Na mesma fratria (figura 1), merece destaque a existência de uma irmã mais nova também com Ataxia de Friedreich confirmada por estudo genético (presença de dois alelos com a expansão GAA 900/900), mas até à data sem alterações da homeostase da glicose ou miocardiopatia.

### DISCUSSÃO

O estudo desta família permite evidenciar as várias características desta entidade patológica. De facto, ambas as irmãs (casos clínicos 1 e 2) apresentam manifestações da forma clássica de AF, vindo a apresentar complicações metabólicas e cardíacas. Curioso é o facto de sendo gémeas monozigóticas existirem variações de expressividade clínica. Se no que diz respeito às manifestações neurológicas as diferenças são mínimas e difíceis de valorizar, já no que diz respeito à Diabetes Mellitus as diferenças são mais facilmente evidenciáveis: a doente referida no caso clínico 1 apresenta um défice de secreção insulínica mais marcado e mais precoce, comprovado pelo próprio episódio agudo de diagnóstico (cetoacidose), pela secreção após estimulação pelo glucagon e mesmo pela maior dose de insulina necessária para a compensação metabólica (tendo ambas as doentes pesos e alimentações semelhantes).

Como referido anteriormente, o estudo genético de-

semprenha um papel essencial na confirmação do diagnóstico e avaliação do prognóstico nestes doentes. Permite também a realização de aconselhamento genético, o que na família apresentada é válido sobretudo para os dois irmãos que até à data não apresentam sintomas da doença.

Apesar de estar geralmente presente um mecanismo fisiopatológico misto (insulino-resistência e insulino-carência), a terapêutica da Diabetes Mellitus nestes doentes baseia-se na insulino-terapia. De facto, uma vez que a insulino-resistência se deve provavelmente a um defeito ao nível dos receptores de insulina, a terapia com insulino-sensibilizadores parece não ter grande justificação. Para além disso, estes doentes desenvolvem também insulino-penia marcada pela destruição das células  $\beta$  por mecanismos anteriormente descritos.

Merecem ainda destaque os antecedentes familiares de Diabetes Mellitus apresentados pelas doentes. De facto, três familiares do sexo feminino (dois na linha do progenitor feminino e um na linha do progenitor masculino) são diabéticos, com diagnóstico entre os 40 e os 60 anos. Dois deles (as avós) são insulino-tratados. Poderemos estar aqui perante indivíduos com expansões intermédias do triplete GAA em heterozigotia, implicando a possível presença de mecanismos fisiopatológicos semelhantes nestes casos de Diabetes. Um estudo<sup>11</sup> apontou os polimorfismos do gene FRDA como podendo ser responsáveis por até 25% dos casos de diabetes diagnosticados como tipo 2. No futuro, o estudo genético poderá ter nestes doentes um papel importante, permitindo a identificação dos indivíduos diabéticos com polimorfismos daquele gene, cuja presença poderá ter implicações terapêuticas imediatas, nomeadamente o início de insulino-terapia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Durr A, Cossee M, Agid Y et al: Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med.* 1996; 335(16):1169-75
2. 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; 52:489-502
3. Carroll WM, Kriss A, Baraitser M, Barrett G, Halliday AM: The incidence and nature of visual pathway involvement in Friedreich's ataxia. A clinical and visual evoked potential study of 22 patients. *Brain* 1980; 103(2):413-34
4. Ell J, Prasher D, Rudge P: Neuro-otological abnormalities in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(1):26-32
5. Montermini L, Andermann E, Labuda M et al: The Friedreich ataxia GAA triplet repeat: premutation and normal alleles. *Hum Mol Genet* 1997; 6(8):1261-6
6. Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ et al: Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 87(2):168-74
7. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F et al: The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet.* 1996; 59(3):554-60
8. Finocchiaro G, Baio G, Micossi P et al: Glucose metabolism alterations in Friedreich's ataxia. *Neurology* 1988; 38(8):1292-6
9. Fantus IG, Seni MH, Andermann E: Evidence for abnormal regulation of insulin receptors in Friedreich's ataxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(1):60-3
10. Ristow M, Mulder H, Pomplun D et al: Frataxin deficiency in pancreatic islets causes diabetes due to loss of beta cell mass. *J Clin Invest* 2003; 112(4):527-34
11. Ristow M, Giannakidou E, Hebinck J et al: An association between NIDDM and a GAA trinucleotide repeat polymorphism in the X25/frataxin (Friedreich's ataxia) gene. *Diabetes* 1998; 47(5):851-4.

