

## GUIA TÉCNICO ATAXIAS HEREDITÁRIAS

### Introdução

As formas hereditárias estão entre as causas mais frequentes de ataxia e se manifestam pela incoordenação da marcha, das mãos, da fala e do movimento ocular. Os sintomas geralmente decorrem de disfunções do cerebelo, lesões na medula espinhal, neuropatia periférica ou de uma combinação desses fatores. As ataxias podem ser hereditárias ou adquiridas. As ataxias adquiridas geralmente ocorrem em indivíduos que não têm histórico familiar de ataxia e podem ter causas diversas que fogem aos objetivos do presente guia técnico. As ataxias hereditárias são causadas por alterações genéticas e são também conhecidas como ataxias progressivas porque os sintomas costumam se agravar com o passar do tempo.

### Testes e cobertura pelo rol de procedimentos ANS

- ✓ Cobertura, codificação e diretrizes de utilização:

As ataxias hereditárias classificam-se pelo modo de herança e neste guia técnico revisaremos a Ataxia de Friedreich, de herança autossômica recessiva (a manifestação da doença só ocorre na presença de mutações nas duas cópias do mesmo gene) e as Ataxias Espinocerebelares, de herança autossômica dominante (a doença se manifesta devido à alteração em uma das cópias do gene). O ROL de Procedimentos em Saúde Suplementar da ANS aborda as normas de elegibilidade para o estudo destas condições nas Diretrizes de Utilização 110.4 e 110.5 (ver abaixo).

#### **110.4 - ATAXIA DE FRIEDREICH**

(Diretriz de Utilização 110.4)

Cobertura obrigatória para o diagnóstico de pacientes de ambos os sexos com ataxia progressiva e sem padrão de herança familiar autossômica dominante, quando preenchidos pelo menos dois dos seguintes critérios:

- ✓ Perda de propriocepção;
- ✓ Arreflexia;

- ✓ Disartria;
- ✓ Liberação piramidal (Babinski);
- ✓ Miocardiopatia;
- ✓ Alterações eletroneuromiográficas;
- ✓ Resistência à insulina ou diabetes;
- ✓ Atrofia cerebelar em ressonância nuclear magnética.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

Pesquisa de mutação dinâmica por expansão de trinucleotídeos GAA no íntron 1 do gene FXN por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em gel de agarose ou por eletroforese capilar.

### **110.5 - ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (SCA)**

(Diretriz de Utilização 110.5)

- 1- Cobertura obrigatória para indivíduos sintomáticos com ataxia de marcha associada ou não a outros sinais neurológicos (distonia, neuropatia periférica, parkinsonismo e alterações da movimentação ocular) independente da idade e com história familiar de herança autossômica dominante.
  
- 2- Cobertura obrigatória para indivíduos sintomáticos com ataxia de marcha associada ou não a outros sinais neurológicos (distonia, neuropatia periférica, parkinsonismo e alterações da movimentação ocular) independente da idade e sem história familiar desde que preencha todos os seguintes critérios:
  - ✓ Doença de início insidioso e curso progressivo;
  - ✓ Início dos sintomas há mais de 6 meses;
  - ✓ Ressonância magnética de encéfalo que não sugira outra causa para a ataxia (esclerose múltipla, infecção de sistema nervoso central, tumores, mal formações cerebrais e/ou cerebelares, siderose superficial).

- 3- Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético dos familiares de 1º, 2º ou 3º graus assintomáticos maiores de 18 anos quando o diagnóstico molecular do tipo de SCA tiver sido confirmado na família. No caso em que o diagnóstico molecular confirmar SCA do tipo 10 a cobertura para indivíduos assintomáticos não é obrigatória.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

- 1- Nos casos em que a mutação genética já tenha sido identificada na família, realizar apenas a pesquisa da expansão no gene específico.
- 2- Pesquisa de expansão CAG no gene ATXN3 (SCA3 ou Doença de Machado Joseph) por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) com análise de fragmentos por eletroforese capilar ou por PCR multiplex fluorescente.
- 3- Se item anterior for normal, pesquisar simultaneamente expansão de nucleotídeos CAG nos genes ATXN1, ATXN2, CACNA1A, ATXN7, e expansão de pentanucleotídeos ATTCT no gene ATXN10 (SCA1, SCA2, SCA6, SCA7 e SCA10, respectivamente) por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) com análise de fragmentos por eletroforese capilar ou por PCR multiplex fluorescente.

Os testes genéticos listados abaixo podem ser solicitados sempre que há hipótese de Ataxia Hereditária. Estes exames requerem validação prévia e necessitam ser solicitados por um geneticista clínico.

<b>CÓDIGOS</b>	<b>DESCRIPTIVOS</b>
40503143	PCR/Sequenciamento de SANGER expansão GAA no íntron 1 do gene FXN
40503143	PCR DA EXPANSÃO CAG NO GENE ATXN1
40503143	PCR DA EXPANSÃO CAG NO GENE ATXN7
40503143	PCR DA EXPANSÃO CAG NO GENE ATXN2
40503143	PCR DA EXPANSÃO CAG NO GENE CACNA1A

40503143	PCR DA EXPANSÃO CAG NO GENE ATXN3
40503143	PCR DA EXPANSÃO CAG NO GENE ATXN10
40503143	PCR MULTIPLEX DA EXPANSÃO CAG NOS GENES ATXN1 ATXN2 ATXN3 ATXN7 CACNA1A E EXPANSÃO ATTCT NO GENE ATXN10
40503143	SEQUENCIAMENTO DE SANGER PARA EXPANSÃO CAG NO GENE ATXN3
40503143	SEQUENCIAMENTO DE SANGER PARA A EXPANSÃO CAG NOS GENES ATXN1, ATXN2, ATXN3, ATXN7 E CACNA1A
40503143	SEQUENCIAMENTO DE SANGER PARA A EXPANSÃO CAG NOS GENES ATXN1, ATXN3, ATXN7 E CACNA1A

Tabela 01 – Códigos TUSS para exames de diagnóstico de Ataxias Hereditárias

## Fundamentos Científicos

### Ataxias recessivas:

As ataxias hereditárias são condições neurodegenerativas e os sintomas costumam progredir ao longo do tempo. Os sinais clínicos, a idade de início dos sintomas e a velocidade de progressão da doença dependem do tipo de ataxia. Entretanto, há variabilidade fenotípica até mesmo entre os afetados de uma mesma família. Essa variabilidade associada à sobreposição de sinais clínicos entre os diferentes tipos de ataxia hereditária dificultam o diagnóstico.

As ataxias recessivas ocorrem quando o indivíduo possui variantes patogênicas nas duas cópias do gene, sendo homozigoto ou heterozigoto composto e, geralmente, filho de pais heterozigotos saudáveis. Em alguns casos o paciente pode ser o primeiro afetado de uma família e, dentro de famílias em que a prole é pequena, pode ser o único. Isso faz dele um “caso isolado”, o que dificulta ainda mais o diagnóstico, pois não haverá nenhuma evidência sugerindo tratar-se de uma condição genética. Outras vezes, a história familiar pode auxiliar o diagnóstico com fortes sugestões de condição genética recessiva como a consanguinidade e a recorrência entre irmãos.

Nas ataxias com herança autossômica recessiva, o quadro clínico típico da ataxia está geralmente associado a outros sinais clínicos, que variam conforme a alteração genética presente. Existem diversos tipos de ataxia recessiva, sendo um dos tipos mais comuns a ataxia de Friedreich.

### **Ataxia de Friedreich:**

A Ataxia de Friedreich é causada por alteração no gene FXN que se localiza no cromossomo 9. Este gene codifica a frataxina, proteína constituinte da matriz mitocondrial, envolvida na homeostase do ferro celular. Estudos científicos demonstraram que esta participa de pelo menos cinco processos celulares:

- ✓ Envolvimento na biogênese do grupo heme e cofator Ferro-Enxofre;
- ✓ Armazenamento de ferro durante excesso celular deste;
- ✓ Reparação das aconitase (enzima importante no ciclo de Krebs) oxidativamente danificadas;
- ✓ Controle do stress oxidativo celular ao diminuir as espécies reativas de oxigênio (ROS);
- ✓ Conversão energética e fosforilação oxidativa.

Fenótipos associados à deficiência de frataxina incluem acúmulo de ferro mitocondrial, biossíntese de heme e cofator Ferro-Enxofre anormal e agravamento progressivo da homeostase celular do ferro. Outras características incluem alterações do funcionamento da cadeia transportadora de elétrons, diminuição da produção de ATP, alterações da homeostase do cálcio e da permeabilidade mitocondrial e degeneração e morte celular. Uma vez que o sistema nervoso necessita de maior quantidade de energia para seu funcionamento, podendo o número de mitocôndrias por célula variar entre centenas a milhares, é o mais afetado pela alteração na síntese de frataxina.

A mutação responsável, quando em homozigose, por aproximadamente 95% dos casos, é uma expansão do número de repetições GAA no íntron 1 do gene FXN. Três classes de alelos para sequência repetitiva GAA intrônica: os alelos normais, que variam entre 5 e 33 repetições; os alelos mutáveis, que variam entre 34 e 65 repetições; e, por fim, os alelos mutantes que variam entre 66 e 1.700 repetições GAA.

Mutações de ponto (variantes de um único nucleotídeo) que levam a haploinsuficiência da Frataxina também já foram identificadas. A combinação dessas mutações produz um dos seguintes genótipos nos pacientes: homozigose para expansões GAA, homozigose para mutação de ponto e heterozigose composta, sendo

um alelo com a expansão GAA e outro com a mutação de ponto; situação responsável por 4% dos casos. A confirmação diagnóstica da Ataxia de Friedreich depende do teste molecular porque há outra ataxia hereditária com fenótipo muito similar, a ataxia com deficiência de vitamina E.

### **Ataxias dominantes:**

A maior parte das ataxias com herança autossômica dominante faz parte de um grupo de condições genéticas neurodegenerativas chamadas de ataxias espinocerebelares (SCAs), que apresentam similaridade de quadro clínico e se caracterizam por uma perda progressiva dos neurônios do cerebelo, com comprometimento variável das células da base do cérebro e da medula espinhal.

Diferente das ataxias hereditárias recessivas, nas formas dominantes uma única mutação em uma das cópias do gene já é suficiente para que o indivíduo desenvolva a condição. Os mecanismos pelos quais uma única cópia defeituosa do gene seria suficiente para o desenvolvimento fenotípico da condição pode ser devido: haploinsuficiência, ou seja, a necessidade da funcionalidade dos dois alelos para a manutenção da homeostasia ou a do ganho de função prejudicial, provocado pela expressão do alelo mutante.

As ataxias hereditárias dominantes geralmente se apresentam em indivíduos que têm um de seus genitores afetados e história familiar positiva em duas ou mais gerações. Em alguns casos, entretanto, a penetrância incompleta, expressividade variável ou casos de mutação de novo (mutação que surge pela primeira vez na família, portanto, não herdada) dificultam a identificação da herança dominante e o diagnóstico.

A idade de início e os achados de exame físico e de neuroimagem são muito semelhantes em todas as SCAs. Quase todas são progressivamente incapacitantes e as manifestações clínicas incluem: a ataxia cerebelar, que afeta a marcha, os movimentos apendiculares, a articulação da fala e a deglutição; uma síndrome piramidal, com hiper-reflexia, sinal de Babinski e espasticidade; uma oftalmoplegia externa progressiva; sinais extrapiramidais, incluindo coréia, distonia e parkinsonismo; doença do neurônio motor inferior; alterações sensoriais; retração palpebral; fasciculações de intenção; perda de peso; e distúrbios do sono.

Evidências indicam que as diversas SCAs compartilham processos moleculares, fisiopatológicos e a mesma mutação: a expansão do trinucleotídeo CAG, o qual codifica glutamina. Até o momento as exceções são: SCA8 que apresenta expansão do trinucleotídeo CTG e a SCA10 que apresenta expansão do pentanucleotídeo ATTCT.

Estudos publicados recentes sobre a patogênese das SCAs sugerem uma classificação destas em três grupos: Ataxias Espinocerebelares por expansão de poliglutamina (poliQ) incluindo SCA1, 2, 3, 6, 7 e 17 (ganho de função tóxica); ataxias por repetição em região não codificante de um gene, como SCA8, 10 e 12; e ataxias causadas por mutações de ponto.

A patogênese gerada pelas poliQ envolve uma proteólise das proteínas alteradas, gerando fragmentos tóxicos, com prolongamentos de poliglutamina, que agregam e são acumuladas nos neurônios. Há uma correlação inversa entre o tamanho da expansão CAG encontrada no alelo mutado e a idade de início da doença, fenômeno conhecido como antecipação, claramente observado na SCA2 e SCA7. A expansão CAG é instável tanto na meiose como na mitose, sendo que a prole de afetados tende a apresentar os sintomas da condição mais jovens.

### **Aconselhamento**

Se a ataxia for recessiva, o risco mais comumente se restringe aos irmãos do caso índice, a não ser que haja casamentos consanguíneos na família. A maioria das ataxias recessivas tende a ter início precoce, e o mais comum é que o risco de recorrência, de 25%, se restrinja a irmãos ainda na infância, ou a irmãos futuros. Para essas formas recessivas, a detecção de novos portadores será justificável na medida em que a doença for tratável.

Nas ataxias dominantes, o risco de recorrência de 50% envolve muitos mais parentes: irmãos e filhos estão sob esse risco. Eventualmente, pais ainda assintomáticos vêm a descobrir que podem ser portadores e que, provavelmente, adoecerão no futuro. O diagnóstico de uma condição dominante, de início na vida adulta e em geral após o período reprodutivo, afeta, portanto, famílias inteiras. Portanto, a detecção desses indivíduos saudáveis que podem desenvolver uma doença hereditária no futuro é prevista no rol de procedimentos ANS, na DUT 110.5, item 3.

O diagnóstico de uma ataxia hereditária deve resultar, além das medidas terapêuticas disponíveis, em uma comunicação efetiva das informações para o paciente e a sua família. Estes devem compreender os fatos médicos, como o curso provável da doença e o manejo existente. Devem compreender o papel da hereditariedade na determinação do problema, para também entenderem os riscos de recorrência. O objetivo final é o de que consigam escolher, com autonomia, o curso de ação mais apropriado aos seus objetivos e ao seu modo de ver o mundo e a sua vida.

### Referências Bibliográficas:

1. Saute, J.A.M; Jardim, L.B Ataxias Hereditárias In Chaves M, Finkelsztejn A, Stefani M: Rotinas em neurologia e neurocirurgia. 1a edição, São Paulo, Artmed, 2008, p. 363- 380.
2. Bird T. Hereditary ataxia overview. Em: GeneReviews. Disponível no endereço <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/>. Acessado em julho 2019.
3. <http://genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/ataxias-progressivas>. Acessado em julho 2019.
4. World Health Organization Human Genetics Programme. Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics. Geneva: WHO; 1997.
5. Lopes-Cendes I, Rocha JC, Jardim LB. Testes preditivos. In: Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina. Projeto diretrizes. São Paulo: AMB; 2001.
6. <http://www.ufrgs.br/redeneurogenetica/>. Acessado em julho 2019.
7. DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO DO rol 2018 (RN428)