



Università degli Studi di Cagliari

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI

Ciclo XXVIII

Valutazione della funzione cardiaca

nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich:

studio con Tissue Doppler Imaging e Speckle Tracking Echocardiography

Settore scientifico disciplinare di afferenza: MED/11 – MED/26

Presentata da: Dott.ssa Marta Corona

Coordinatore Dottorato: Prof. Francesco Marrosu

Tutor: Dott.ssa Monica Puligheddu

Relatore: Prof. Francesco Marrosu

Esame finale anno accademico 2014 – 2015

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUZIONE..... | 3 |
| 2. ATASSIA DI FRIEDREICH | |
| 2.1 Generalità..... | 4 |
| 2.2 Epidemiologia..... | 5 |
| 2.3 Eziopatogenesi..... | 6 |
| 2.4 Anatomia patologica..... | 11 |
| 2.5 Quadro clinico e diagnosi..... | 13 |
| 2.6 Terapia..... | 22 |
| 3. COMPLICANZE CARDIOLOGICHE DELL'ATASSIA DI FRIEDREICH..... | 27 |
| 4. RAZIONALE DELLO STUDIO..... | 31 |
| 5. MATERIALI E METODI | |
| 5.1 Soggetti..... | 32 |
| 5.2 Acquisizione e analisi dei dati..... | 34 |
| 6. RISULTATI..... | 39 |
| 7. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI..... | 41 |
| 8. BIBLIOGRAFIA..... | 49 |

1. INTRODUZIONE

L'atassia di Friedreich (FRDA) è una malattia neurodegenerativa autosomica recessiva e rappresenta l'atassia ereditaria più comune. Oltre che da una compromissione del sistema nervoso è caratterizzata anche da una compromissione sistemica con diabete, aritmia, cardiomiopatia ipertrofica e scompenso cardiaco.

La compromissione della funzione cardiaca è la principale causa di morte nei pazienti affetti da FRDA. Anche pazienti asintomatici dal punto di vista cardiologico presentano alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche precoci.

In questo studio pazienti affetti da FRDA e soggetti sani di controllo sono stati sottoposti ad esame ecocardiografico con metodica Tissue Doppler Imaging (TDI) e Speckle Tracking (ST).

La valutazione strumentale cardiologica è finalizzata ad individuare dei parametri funzionali che permettano di diagnosticare precocemente e con metodiche non invasive una compromissione cardiaca che può diventare severa e causa di morte.

L'obiettivo specifico di questo studio è selezionare sistemi validi e non invasivi di misurazione delle alterazioni cardiovascolari precoci nella FRDA, oltre che contribuire ad una più chiara comprensione di una sindrome la cui eziopatogenesi è ancora oggetto di discussione.

2. ATASSIA DI FRIEDREICH

2.1 Generalità

La FRDA è un'atassia spinocerebellare degenerativa ereditaria, a trasmissione autosomica recessiva, ad esordio precoce, che colpisce il sistema nervoso, il cuore e in misura minore il pancreas.

La FRDA è stata descritta per la prima volta nel 1863 dal Dr. Nikolaus Friedreich che diede a tale patologia il nome di atrofia degenerativa delle colonne posteriori del midollo spinale (1,2). Inizialmente Nikolaus Friedreich ha descritto il caso di 6 pazienti, appartenenti a due famiglie diverse, caratterizzati da atrofia degenerativa delle colonne posteriori del midollo spinale, disturbo dell'equilibrio, ipostenia agli arti inferiori, perdita della deambulazione autonoma, compromissione della coordinazione, disartria, nistagmo, cifoscoliosi e deformità dei piedi. Sempre lui ha il merito di aver definito la concomitante presenza di patologia cardiaca, l'età di esordio precoce, la lenta progressione e la natura ereditaria della patologia (3). Tutte queste caratteristiche cliniche insieme all'assenza dei riflessi tendinei profondi costituiscono oggi la forma classica della FRDA (4).

Solo nel 1970 e 1980 è stata realizzata una descrizione sistematica del fenotipo clinico con dei criteri diagnostici clinici attendibili (5,6). Inoltre sono state riportate in letteratura altre caratteristiche cliniche associate alla FRDA classica come l'atrofia ottica e la sordità (4).

La presenza del diabete è stata chiaramente associata alla FRDA per la prima volta da Thoren nel 1962 (7).

Solo nel 1986 è stata compresa la genetica della FRDA ed è stato possibile eseguire il test genetico. La scoperta dell'anomalia genetica responsabile della maggior parte dei casi di FRDA (8) ha permesso una correlazione genotipo-fenotipo e l'espansione dello spettro fenotipico. In particolare ha permesso di confermare con una diagnosi genetica i casi atipici che presentavano un esordio molto precoce o tardivo, riflessi tendinei conservati, progressione limitata o spasticità. Si è visto che circa il 25% dei pazienti non segue i criteri originali proposti da Geoffroy e Harding (9,10,11,12).

2.2 Epidemiologia

La FRDA è la forma più comune di atassia ereditaria (13); ha una prevalenza stimata di 1:50000-1:29000 nella popolazione caucasica (14,15,16,17) e una frequenza del portatore stimata di 1:120-1:60 (16,18).

L'incidenza è molto più bassa in Cina, Giappone e nella popolazione nera sub-sahariana. L'espansione GAA che causa la FRDA esiste solo in soggetti di origine europea, nord-africana, medio-orientale, indiana (19).

La distribuzione maschi/femmine è uguale (4).

2.3 Eziopatogenesi

La patogenesi della FRDA va ricercata nella mutazione del gene X25, localizzato nel cromosoma 9q13, che codifica per la fratassina. La mutazione più frequente è un'espansione anomala della sequenza trinucleotidica guanina-adenina-adenina (GAA) all'interno del primo introne del gene (1,13,20,21).

La maggior parte dei pazienti è omozigote per l'espansione GAA: ossia possiede un'espansione della ripetizione della tripletta GAA nell'introne 1 di entrambi gli alleli. Circa il 5% dei pazienti è eterozigote per espansione e mutazioni puntiformi (troncanti e missenso): è presente l'espansione della ripetizione in un allele e una mutazione che determina perdita di funzione nell'altro allele (22,23). L'espansione GAA, alterando il processo di trascrizione genica, inibisce l'espressione del gene della fratassina e causa una riduzione della sintesi della proteina (24,25,26,27,28). Nella condizione di omozigosi l'inibizione della sintesi della proteina dipende dalla lunghezza dell'espansione, l'allele meno espanso permette una sintesi residua di fratassina, quindi la gravità della malattia dipende dalla lunghezza dell'espansione minore. Il numero di triplette GAA presenti nei normali alleli è compreso tra 7 e 34. Nei pazienti con FRDA il numero di triplette GAA può variare da 66 a 1700. La maggior parte dei pazienti ha ripetizioni comprese tra 600 e 1200 triplette. Un numero di triplette compreso tra 34 e 100 raramente corrisponde a malattia, ma il loro significato è determinato dalla presenza o meno di interruzioni costituite da ripetizioni non GAA. L'interruzione stabilizza la ripetizione contro l'espansione nelle generazioni successive. Mentre un tratto di ripetizioni non interrotto, anche di piccole dimensioni, non è stabile e in una singola generazione si può espandere oltre le 300 triplette (18,22,24,29,30,31,32).

La perdita completa della frataxina e quindi la totale assenza della sua funzione è letale nello sviluppo embrionale di topi knockout (33). I pazienti con FRDA producono una frataxina strutturalmente e funzionalmente normale ma in quantità ridotta, con conseguente danno e morte cellulare solo in specifici tipi di cellule vulnerabili: i neuroni sensitivi, piramidali e cerebellari e i miocardiociti (22). Il gene della frataxina infatti ha una maggiore espressione nei tessuti coinvolti nella FRDA: il sistema nervoso, il cuore, il pancreas (22).

La frataxina è una proteina mitocondriale coinvolta nell'omeostasi del ferro ma la sua funzione e gli effetti della sua riduzione nella FRDA sono ancora oggetto di dibattito. I possibili ruoli della frataxina sono: regolazione dell'accumulo di ferro nel mitocondrio, sintesi dei complessi ferro-zolfo, azione antiossidante (21,34,35).

La frataxina è coinvolta nella sintesi dei complessi ferro-zolfo che costituiscono il gruppo prostetico di vari enzimi coinvolti in: metabolismo energetico (aconitasi; gli enzimi I, II e III della catena respiratoria), metabolismo del ferro (iron responsive protein, ferrochelatasi), sintesi di purine e riparazione del DNA (33).

Una mutazione con difetto della sintesi di complessi ferro zolfo determina un accumulo intramitocondriale di ferro (33), come mostrato da studi su modelli di lieviti mutanti (con delezione dell'omologo di lievito della frataxina) che mostrano che il ferro si accumula nei mitocondri in presenza di un deficit di sintesi dei complessi ferro-zolfo, sebbene il meccanismo sottostante sia sconosciuto (36,37). Oltre che nei modelli di lievito, anche nei topi knockout condizionali e nei tessuti dei pazienti con FRDA (soprattutto nel cuore) è stato dimostrato un accumulo mitocondriale di ferro (38,39).

L'accumulo di ferro nei mitocondri potrebbe essere dovuto, oltre che al deficit della sintesi dei complessi ferro-zolfo, ad un'alterata capacità dei mitocondri di legare il ferro libero e rilasciarlo quando necessario. La frataxina potrebbe avere la funzione di legare il ferro mantenendolo solubile e disponibile. La capacità della frataxina di legare il ferro è stata confermata da studi sull'omologo di lievito della frataxina (40) e studi sulla frataxina umana prodotta in *Escherichia coli* e in *Saccharomyces cerevisiae* (41).

Se l'accumulo di ferro mitocondriale abbia un ruolo causale nella disfunzione causata dal deficit di frataxina o se sia solo un epifenomeno resta ancora da chiarire (33). Un'ipotesi eziopatogenetica è che la FRDA sia il risultato dell'accumulo intramitocondriale di ferro che può causare danni dovuti allo stress ossidativo. Ma il ruolo patogenico dell'incremento del ferro mitocondriale, in particolare come causa di produzione di radicali liberi, è ipotizzato ma non provato (42).

Il deficit di frataxina incrementa la produzione di radicali liberi altamente tossici che possono danneggiare proteine, lipidi e acidi nucleici (43). L'aumento della produzione di radicali liberi è stata dimostrata in colture di cellule di topo che producono una ridotta quantità di frataxina (44). In pazienti con FRDA lo stress ossidativo è rivelato da un incremento dei livelli di malondialdeide nel plasma (un prodotto della perossidazione lipidica) (45), un incremento nelle urine di 8-idrossi-2-deossiguanosina (un marcatore del danno ossidativo del DNA) (46), un decremento nel plasma del glutathione libero, un incremento nel plasma della attività della glutathione-s-transferasi (47).

Lo stress ossidativo si verifica nelle cellule con deficit di frataxina e si ipotizza sia correlato all'alterato metabolismo del ferro (33).

Un possibile meccanismo con cui si generano radicali liberi è l'incremento della reazione Fenton. Il deficit di fratassina causa un incremento di entrambi i componenti della reazione Fenton: il ferro aumenta perché non c'è una sintesi efficiente dei complessi ferro-zolfo, il perossido di idrogeno (H_2O_2) aumenta per il decremento della attività della catena respiratoria (risultato della compromissione dei complessi I, II, III contenenti complessi ferro-zolfo) (33). La reazione Fenton porta alla formazione di pericolose specie reattive dell'ossigeno: il perossido di idrogeno genera radicali idrossilici ossidando lo ione ferroso (Fe^{2+}) nella reazione Fenton (42).

Un'altra ipotesi è che l'incremento dello stress ossidativo sia dovuto al fatto che il deficit di fratassina determina una carenza delle difese antiossidanti con conseguente aumento della mortalità cellulare. Poiché i complessi ferro-zolfo sono molto sensibili ai radicali liberi, il deficit degli enzimi ferro-zolfo potrebbe essere causato da un eccesso di radicali liberi derivante da una riduzione dei meccanismi antiossidanti. Quindi l'accumulo intramitocondriale di ferro potrebbe non essere il difetto primario della malattia ma una conseguenza dell'incremento dello stress ossidativo che costituirebbe invece il *primum movens*.

Le cellule con deficit di fratassina sembrano avere una ridotta capacità di mobilitare le difese antiossidanti e in particolare nell'indurre l'enzima superossidodismutasi (SOD) (48). Esperimenti su fibroblasti di soggetti affetti da FRDA mostrano un deficitario aumento di SOD in risposta ai radicali superossido (48). I neuroni e i cardiomiociti, le cellule più colpite dalla malattia, sono molto sensibili ad una riduzione dell'enzima SOD e in studi in vitro su cardiomiociti l'iperproduzione di superossidi ne causa l'ipertrofia (48,49). La fratassina non ha di per sé proprietà antiossidanti ma la sua iperespressione induce

l'attivazione dell'enzima glutatione perossidasi e l'incremento dei livelli cellulari di tioli, determinando un'accresciuta resistenza agli stress ossidativi (35).

La fratassina sembra svolgere un ruolo nella formazione dei gruppi ferro-zolfo, nell'accumulo di ferro intramitocondriale e nell'attivazione dei meccanismi di difesa dagli stress ossidativi. Il deficit di fratassina determina gravi alterazioni negli enzimi mitocondriali e nelle loro funzioni sia a causa dei problemi nella loro sintesi sia a causa dei danni ossidativi. Le alterazioni enzimatiche causano anche accumulo di ferro mitocondriale che contribuisce ad ulteriori danni ossidativi.

Sebbene la fratassina sia una proteina mitocondriale, è importante anche nella sintesi dei complessi ferro-zolfo di enzimi nucleari e citosolici almeno nei modelli di topi knockout (50). Gli enzimi che contengono i complessi ferro-zolfo sono localizzati in vari compartimenti cellulari: i mitocondri, il citosol, e il nucleo (33). Quindi il deficit di sintesi dei complessi ferro-zolfo, causato dal deficit di fratassina, è responsabile della disfunzione di enzimi con complessi ferro-zolfo, che si verifica nei mitocondri e nei compartimenti extramitocondriali (50). In modelli murini con delezione della fratassina cardiaca l'attività degli enzimi ferro-zolfo che riparano il DNA mitocondriale è ridotta suggerendo che la patofisiologia della FRDA non è limitata ai mitocondri. Quindi la compromissione neurologica e cardiologica nella FRDA riflette non solo la compromissione mitocondriale, ma anche il danno di altri meccanismi che sono vitali per la sopravvivenza cellulare come il meccanismo della riparazione del DNA (42).

2.4 Anatomia patologica

Il fenotipo neurologico è la conseguenza della compromissione (degenerazione e atrofia) dei gangli delle radici dorsali del midollo spinale, delle fibre sensitive dei nervi periferici, dei cordoni posteriori del midollo spinale, del tratto cortico-spinale, del tratto spino-cerebellare e del nucleo dentato. La FRDA è caratterizzata da atassia di tipo misto: sensitiva e cerebellare. Il sistema somatosensitivo che veicola le informazioni propriocettive al cervello e al cervelletto è colpito precocemente e in modo severo. I neuroni sensitivi primari nei gangli delle radici dorsali sono atrofici e spariscono precocemente nel corso della malattia. La loro perdita comporta neuropatia periferica sensitiva assonale e atrofia delle colonne posteriori del midollo spinale (fasci di Goll e Burdach) che è alla base dell'ipopallestesia, della perdita del senso di posizione e della componente sensitiva dell'atassia (20). La neuropatia sensitiva nella FRDA è una conseguenza della combinazione di progressivo danno assonale e alterata funzione delle cellule di Schwann (51).

La perdita dei neuroni nel nucleo dorsale di Clarke determina compromissione del tratto spinocerebellare con deficit dell'imput propriocettivo al cervelletto che è responsabile, con la severa atrofia del nucleo dentato, della componente cerebellare dell'atassia (4). La perdita del nucleo dentato e delle sue fibre efferenti causa atrofia del peduncolo cerebellare superiore. L'atrofia cortico-cerebellare e la perdita delle cellule del purkinje è generalmente moderata e tardiva, quindi in questi pazienti non sempre c'è un'atrofia cerebellare evidente alle neuroimmagini (20,52). I nuclei dei nervi cranici VIII, X e XII presentano tutti una riduzione delle cellule (53).

La degenerazione del tratto cortico-spinale è responsabile del segno di Babinski, dell'ipostenia e della spasticità che può essere presente in alcuni casi (54).

Tutti questi reperti anatomopatologici sono confermati da studi di risonanza magnetica in vivo che mostrano atrofia del midollo cervicale soprattutto a livello delle colonne posteriori. In una fase precoce della malattia il cervelletto e il tronco encefalico possono essere normali o solo lievemente interessati, ma successivamente l'atrofia interessa soprattutto la parte superiore del verme e il midollo allungato (55).

Nella FRDA si ha una compromissione, oltre che del sistema nervoso centrale e periferico, anche sistemica, con conseguenti: diabete, aritmia, cardiomiopatia ipertrofica, scompenso cardiaco (20).

A livello cardiaco c'è un'iniziale ipertrofia dei cardiomiociti, seguita dalla loro perdita e sostituzione con tessuto connettivo quando la cardiomiopatia progredisce in scompenso cardiaco e cardiomiopatia dilatativa. Sono stati ritrovati focolai necrotici e depositi di ferro nelle cellule miocardiche sopravvissute (56,57).

Per quanto concerne il diabete si è visto che la deplezione di fratassina nelle cellule beta del pancreas in modelli animali di FRDA causa diabete mellito, e vi sono evidenze che la distruzione delle beta cellule sia dovuta ad un eccesso delle specie reattive dell'ossigeno con conseguente apoptosi (58).

2.5 Quadro clinico e diagnosi

L'età di esordio della FRDA è variabile: tipicamente esordisce nella pubertà, può esordire nei primi anni di vita (esordio precoce) o dopo i 25 anni (esordio tardivo) (59,60); raramente i pazienti diventano chiaramente sintomatici solo intorno alla sesta o settima decade (20). Tale variabilità è in parte spiegata dalla natura dinamica della mutazione responsabile della FRDA (6,59).

Il sintomo principale è l'atassia di tipo misto (cerebellare e sensitiva) (20) che si manifesta inizialmente quasi sempre come atassia della deambulazione (che può esordire anche dopo una malattia febbrile) con conseguente deambulazione instabile e cadute. Sintomi precoci sono l'incapacità di correre e la difficoltà nel mantenere la stazione eretta. Raramente si possono manifestare anche dolori alle gambe, crampi da sforzo e affaticabilità. Mesi o anni dopo l'insorgenza dei disturbi della marcia anche le mani diventano impacciate con crescente difficoltà nelle attività della vita quotidiana (vestirsi, scrivere, maneggiare oggetti) (20,53).

L'alterazione dell'andatura è di tipo misto sensitivo e cerebellare. Il paziente mantiene la stazione eretta con i piedi molto distanziati, cambiando continuamente posizione per mantenere l'equilibrio. I movimenti delle gambe tendono ad essere bruschi con lancio delle gambe in avanti e pesante ricaduta del tallone al suolo (tallonamento). La chiusura degli occhi causa instabilità o caduta del paziente (segno di Romberg), questo dato è espressione della compromissione delle colonne posteriori del midollo spinale (53).

Con la progressione della malattia si aggravano i segni cerebellari: la deambulazione diviene difficoltosa e possibile solo con sostegno, gli arti superiori sono atassici, si evidenzia dismetria, tremore intenzionale e d'azione.

Inoltre peggiora il deficit stenico agli arti ed è comune la comparsa di amiotrofia distale soprattutto nelle mani (20,53).

Spesso vi è un tremore ritmico del capo. I muscoli facciali, buccali e delle braccia possono presentare dei movimenti tremoriformi e talora coreiformi (53).

I riflessi tendinei risultano aboliti (areflessia osteotendinea), i riflessi plantari sono in estensione (segno di Babinski). La sensibilità vibratoria e quella di posizione sono compromesse fin dall'inizio; successivamente vi può essere anche una diminuzione della sensibilità tattile, dolorifica e termica (53).

La disartria compare solitamente dopo l'interessamento anche degli arti superiori ed è un sintomo frequente e precoce nella malattia, presente in più del 90% dei pazienti (4). La parola è lenta, scandita, esplosiva e progredisce finché il linguaggio diventa incomprensibile (20,60).

Le alterazioni dei movimenti oculari sono segni precoci nella FRDA (4). Il nistagmo orizzontale può essere presente in posizione primaria di sguardo e aumenta nello sguardo laterale; il nistagmo rotatorio e verticale sono rari. Il nistagmo nello sguardo laterale è comunque presente solo in 1/3 dei pazienti, ma le più frequenti alterazioni dell'attività oculomotoria sono: frammentazione saccadica dei movimenti lenti di inseguimento, dismetria dei saccadici, instabilità della fissazione (20,53,60). Probabilmente la più frequente alterazione è l'instabilità della fissazione interrotta da movimenti saccadici involontari che è stata riscontrata in tutti i pazienti da Furman e altri (61) e da Fahey e altri (62).

La riduzione dell'acuità visiva è meno comune delle anomalie dei movimenti oculari, solo il 20% dei pazienti ha una ridotta acuità visiva (6,10,63).

Con l'avanzare della malattia compare la disfagia in particolare per i liquidi; nelle fasi più avanzate potrebbe essere necessario ricorrere al sondino naso-gastrico o alla gastrostomia (4,20,53). La frequenza della disfagia è stimata tra 27 e 74% (64,9,10) e la polmonite ab-ingestis è riconosciuta come causa di morte (4).

Talvolta si osserva compromissione dell'udito (ipoacusia) con una prevalenza di 8-39% (5,6,9,10) e atrofia ottica (53). Anche l'iposmia è stata descritta come possibile sintomo nella FRDA da Connelly e altri (65).

Le funzioni cognitive sono generalmente preservate anche se è possibile un deficit delle funzioni esecutive (20,53). Sebbene un ridotto QI fosse menzionato nei primi criteri clinici della FRDA (5) studi recenti concludono che le funzioni cognitive non sono colpite fatta eccezione per un rallentamento nella processazione delle informazioni (66).

I disturbi autonomici nella FRDA sono stati poco indagati in letteratura, ma molti pazienti presentano disturbi vasomotori, soprattutto sensazione di piedi freddi (4). Filla e altri riportano disturbi vasomotori e iperidrosi nelle estremità in 48% dei pazienti (64).

Possono comparire anche turbe sfinteriche, che sono poco studiate, ma hanno una prevalenza del 7-41% (9,10,67). L'urgenza minzionale con la secondaria incontinenza urinaria è il più comune problema riscontrato con studi urodinamici che mostrano una disinibizione della contrazione vescicale e un'alterata capacità vescicale (68,69).

È stata recentemente documentata anche la presenza di disturbi del sonno nella FRDA: c'è una prevalenza della sindrome delle apnee ostruttive in sonno (OSAS) del 21%, superiore a quella della popolazione generale (3-7%). Inoltre la presenza di OSAS è significativamente correlata con la durata e severità clinica della malattia (70).

Pertanto è raccomandato nei pazienti con FRDA uno screening per OSAS per valutare la necessità di uno studio del sonno e un successivo trattamento se la diagnosi viene confermata (70).

Cifoscoliosi e piede cavo sono anomalie scheletriche frequentemente riscontrate in pazienti con FRDA (6), possono precedere la comparsa dei sintomi neurologici o comparire dopo diversi anni (53). La scoliosi può aggravare i problemi cardiorespiratori e progredire fino al punto da richiedere un intervento chirurgico (20). La caratteristica deformità del piede assume la forma di un arco plantare elevato con retrazione delle dita a livello delle articolazioni metatarso-falangee e flessione a livello delle giunture interfalangee (dita a martello) (53). Il piede cavo può rendere la deambulazione, già compromessa per l'atassia, ancora più difficile. La correzione chirurgica può avere indicazione in una fase iniziale di malattia per ritardare la perdita della deambulazione autonoma (20).

La neuropatia, che contribuisce alla disabilità nella FRDA (51), è una neuropatia assonale sensitiva (71,72,73).

I sintomi cardiologici quando presenti sono caratterizzati prevalentemente da cardiopalmo e dispnea (20). Spesso i pazienti sono asintomatici dal punto di vista cardiologico ma presentano ipertrofia cardiaca e alterazioni elettrocardiografiche della fase di ripolarizzazione che possono in alcuni casi progredire fino a scompenso cardiaco o aritmie fatali spesso in giovane età (6).

Il diabete mellito compare in genere nelle fasi avanzate di malattia, è presente nel 15-20% dei pazienti ed è più frequente nei pazienti con FRDA rispetto al resto della popolazione. Insulino resistenza e inadeguata risposta secretoria insulinica sono responsabili del diabete

nella FRDA ed entrambi sono una diretta conseguenza della disfunzione mitocondriale che si verifica in questa patologia (20).

Nella storia naturale della malattia il primo sintomo è generalmente l'instabilità della marcia, ma la scoliosi può essere già presente all'esordio dei sintomi neurologici, inoltre in rari casi la cardiomiopatia ipertrofica è diagnosticata prima dell'esordio dell'atassia. Dopo circa 10 anni dall'esordio i pazienti perdono l'autonomia nella deambulazione e nei passaggi posturali (6); dopo circa 15 anni dall'esordio il paziente è costretto alla sedia a rotelle; ci sono poi pazienti con forme più lievi che conservano una autonomia nella deambulazione anche dopo decenni e pazienti con forme più severe che si ritrovano in sedia a rotelle dopo pochi anni (6,24). La sopravvivenza media è di circa 36 anni dall'esordio della malattia ed è ridotta dalla presenza di diabete e di cardiomiopatia ipertrofica (4).

Le varianti cliniche della FRDA comprendono: FRDA ad esordio tardivo (late-onset Friedreich ataxia, LOFA), FRDA con conservazione dei riflessi (Friedreich ataxia with retained reflexes, FARR), FRDA tipo acadiano, FRDA ad esordio precoce (early-onset Friedreich ataxia) (4).

La LOFA è caratterizzata da un esordio tardivo dopo i 25 anni di età, se si verifica dopo i 40 anni prende il nome di very late-onset Friedreich ataxia (VLOFA) (4). I riflessi tendinei possono essere conservati o iperattivi, gli arti (soprattutto gli inferiori) possono essere spastici (53,74); le alterazioni della motilità oculare possono essere assenti (4); cifoscoliosi, piede cavo, diabete e cardiopatia generalmente non si verificano e la prognosi è migliore (4,53,74). Le dimensioni dell'espansione della tripletta GAA nell'allele più piccolo dei due alleli del gene della fratassina correla in modo significativo con la gravità clinica ed è inversamente correlata all'età di esordio della patologia. Generalmente la

LOFA è associata ad un numero di ripetizioni GAA inferiore a 500, mentre la VLOFA è associata ad un numero di ripetizioni inferiore a 300 in almeno uno dei due alleli (75,76).

La FARR è caratterizzata da riflessi tendinei conservati o iperevocabili ed è stata descritta da Palau e altri nel 1995 (76): è stato dimostrato un legame con il locus della FRDA in 8 pazienti di 6 famiglie con fenotipo FRDA caratterizzato da esordio precoce, cardiomiopatia e riflessi conservati. Si può associare neuropatia sensitiva (77). La FARR si può presentare anche con esordio tardivo come mostrato da Coppola e altri nel 1999 in 11 pazienti di 8 famiglie che presentavano età di esordio media di 26.6 ± 11.4 anni, riflessi conservati agli arti inferiori e una minore ricorrenza di ipopallestesia, piede cavo e segni ecocardiografici di ipertrofia del ventricolo sinistro rispetto ai pazienti con FRDA e areflessia (78).

La FRDA tipo acadiano: è un fenotipo descritto da Richter e altri (79) in 10 famiglie acadiane del New Brunswick in Canada, caratterizzato da decorso lentamente progressivo, assenza di diabete e cardiomiopatia; i riflessi possono essere presenti o iperevocabili; può essere presente l'ipertonìa spastica.

L'atassia ad esordio precoce è stata descritta da Harding nel 1981 (6): meno del 20% di casi aveva un esordio prima dei 5 anni. Ha un fenotipo molto severo, una progressione più rapida della disabilità, un'alta incidenza di cardiomiopatia, piede cavo, scoliosi (4).

Si è visto che la precoce età di esordio è correlata ad una maggiore espansione della ripetizione GAA (9,10): pazienti con più di 780 triplette GAA hanno un'età media di inizio di 9.7 anni, quelli con meno di 520 triplette GAA hanno un'età media di inizio di 22.5 anni (10). Più recentemente, l'identificazione di una delezione esonica nel gene della

fratassina ha suggerito che tale mutazione possa essere la causa di questo fenotipo più severo con esordio precoce (32).

La diagnosi della FRDA si basa essenzialmente sulla clinica e sul riscontro della mutazione genica specifica.

Il Quebec Collaborative Group nel 1976 e Harding nel 1981 definirono i criteri clinici essenziali per la diagnosi di FRDA (6):

- eredità autosomica recessiva
- esordio prima dei 25 anni di età
- progressiva atassia degli arti e della marcia
- riflessi tendinei assenti alle estremità inferiori
- evidenza elettrofisiologica di neuropatia assonale sensitiva seguita (entro 5 anni dall'esordio) da disartria, areflessia in tutti e quattro gli arti, perdita distale della sensibilità di posizione e pallestesica, risposta plantare in estensione, debolezza agli arti inferiori.

Queste caratteristiche cliniche sono tutte presenti nella forma tipica o classica definita da Harding.

I tradizionali criteri diagnostici hanno un'elevata specificità, ma possono portare a falsi negativi nella diagnosi. Lo stesso deficit cromosomico riscontrato nella forma classica di FRDA è stato confermato anche in diverse varianti caratterizzate da: un andamento più benigno con insorgenza tardiva, oppure un minimo coinvolgimento cardiaco, o ancora presenza di riflessi osteotendinei normali (80,81).

Più recentemente (82) sono stati suggeriti tre livelli di certezza diagnostica:

- FRDA possibile (atassia progressiva recessiva con areflessia agli arti inferiori e disartria, segno di Babinski o anomalie della ripolarizzazione all'elettrocardiogramma; oppure con riflessi agli arti inferiori conservati e anomalie della ripolarizzazione all'elettrocardiogramma)
- FRDA probabile (rispetta i criteri di Harding o del Quebec Collaborative Group)
- FRDA certa (la diagnosi ha la conferma molecolare)

Il test molecolare per la ricerca dell'espansione GAA nel gene FRDA è il gold standard per la diagnosi. Sono possibili il test di carrier e la diagnosi prenatale. Può essere di aiuto la risonanza magnetica dell'encefalo e del midollo che mostra una precoce atrofia del midollo cervicale, modesta atrofia cerebellare e del tronco encefalico in fase avanzata. Lo studio dei potenziali evocati mostra una compromissione costante dei potenziali somatosensitivi (PESS); i potenziali del tronco (BAEPS) e i potenziali evocati motori (PEM) possono essere normali soprattutto negli stadi precoci di malattia; i potenziali evocati visivi sono alterati nei pazienti con atrofia ottica associata. Lo studio della conduzione nervosa periferica mostra una neuropatia assonale sensitiva (53).

La FRDA entra in diagnosi differenziale con patologie che presentano atassia cerebellare con esordio precoce e varie combinazioni di neuropatia, ipertonica spastica o deformità dei piedi (17,53,83):

- atassia con deficit di vitamina E
- atassia con deficit di coenzima Q10
- atassia con aprassia oculomotoria di tipo 1 e 2

- atassia teleangiectasia
- malattia di Tay-Sachs ad esordio tardivo
- malattia di Refsum
- A-beta lipoproteinemia
- malattia di Charcot Marie-Tooth
- neuropatie ereditarie sensitivo-motorie
- paraparesi spastica ereditaria
- atassia spastica autosomica recessiva di Charle-voix-Saguenay
- atassia causata da mutazioni mitocondriali come polimerasi-gamma
- atrofia corticale cerebellare familiare
- Sindrome di Levy-Roussy.

Nello specifico la carenza di vitamina E familiare è una malattia autosomica recessiva causata da un deficit di una proteina di trasporto della vitamina E, fenotipicamente simile alla FRDA. La diagnosi differenziale è impossibile senza eseguire i test genetici e il dosaggio della vitamina E nel plasma (53).

2.6 Terapia

La conoscenza della patogenesi della FRDA, con l'identificazione della mutazione genica e della funzione della fratassina, ha permesso lo sviluppo di alcuni approcci terapeutici per la FRDA. Le attuali terapie hanno come obiettivo quello di incrementare l'espressione del gene della fratassina o intervenire nella cascata di eventi determinati dalla carenza della proteina (1).

Il deficit di fratassina genera radicali liberi con conseguente danno ossidativo; questo ha suggerito l'utilizzo di antiossidanti nella terapia della FRDA. I derivati del coenzima Q (CoQ) e della vitamina E sono stati studiati nei pazienti con FRDA. Il trattamento con vitamina E e coenzima Q10 (CoQ10) migliora la funzione mitocondriale e riduce lo stress ossidativo, determina un incremento del metabolismo energetico nel cuore e nei muscoli scheletrici (misurato mediante spettroscopia fosforica con tecnica di risonanza magnetica) con un rallentamento della progressione dei sintomi neurologici e dei segni elettrocardiografici (84,85).

L'idebenone è un analogo sintetico del CoQ che penetra le membrane ed entra nei mitocondri più efficientemente del CoQ10; trasporta elettroni dai complessi I e II al complesso III della catena respiratoria, favorisce la funzione mitocondriale e la produzione di ATP, quindi migliora il metabolismo energetico dei mitocondri; inoltre agisce come antiossidante riducendo la perossidazione dei lipidi di membrana e proteggendo le membrane cellulari (86). Fin dal 1999 l'idebenone è stato studiato come possibile terapia per la FRDA (86). Gli studi clinici con l'idebenone nella FRDA sono stati condotti alla posologia di 5 mg/kg/die, hanno mostrato un miglioramento della funzione cardiaca con una riduzione dell'ipertrofia cardiaca misurata mediante ecocardiogramma in pazienti con FRDA e cardiomiopatia ipertrofica trattati con idebenone (86,87,88,89,90).

Meno significativi sono i dati relativi all'efficacia del trattamento con idebenone sui sintomi neurologici. Alcuni studi riportano un miglioramento delle capacità motorie dopo terapia con idebenone, altri un miglioramento del punteggio della ICARS (86,91,92).

In conclusione l'idebenone non altera la progressione della malattia e lo stato neurologico nei pazienti rispetto al placebo ma può essere utile in pazienti con cardiomiopatia (1) ed è approvato anche in Italia nella gazzetta ufficiale come farmaco per la FRDA, con l'indicazione del trattamento della miocardiopatia al dosaggio di 5 mg/kg/die.

Un altro possibile approccio terapeutico si basa sui chelanti del ferro, con l'obiettivo di ridurre l'accumulo mitocondriale di ferro e prevenire il potenziale effetto dannoso. In alcune malattie sistemiche con accumulo di ferro come l'emocromatosi, l'uso di chelanti del ferro è efficace; ma il loro utilizzo nelle malattie neurologiche con accumulo di ferro è controverso (93). Il problema nasce dal fatto che in patologie come la FRDA non si ha un sovraccarico sistemico di ferro ma depositi localizzati: c'è un accumulo di ferro nei mitocondri e una deplezione di ferro nel citosol. Nella FRDA il ferro si accumula tipicamente nel cuore, nel nucleo dentato del cervelletto, nel midollo spinale, senza un sovraccarico sistemico di ferro, infatti il ferro e la ferritina sierica sono normali (94). I chelanti del ferro sono farmaci che riducono la disponibilità di ferro con possibili effetti deleteri in questi pazienti che mostrano un marcato difetto nella biogenesi dei complessi ferro-zolfo; pertanto potrebbe essere inappropriato ridurre ulteriormente la disponibilità di ferro. Mentre farmaci che determinano una ridistribuzione di ferro dai siti di accumulo (mitocondri) a quelli di deplezione (citosol) potrebbero essere utili (1). L'ideale è una molecola in grado di raggiungere specifiche aree del cervello e chelare localmente il ferro nei mitocondri, senza ridurre la biodisponibilità sistemica di ferro. Il deferiprone è un chelante del ferro che può essere somministrato per via orale, agisce penetrando all'interno

dei mitocondri per rimuovere l'eccesso di ferro (95). Il trattamento con deferiprone alla posologia di 20-30 mg/kg/die determina riduzione dell'accumulo di ferro nel nucleo dentato (rilevato con la risonanza magnetica), miglioramento dell'atassia (96) e miglioramento dei parametri cardiaci (riduzione dell'ipertrofia cardiaca) (97). La terapia con deferiprone non è priva di effetti avversi (in particolare agranulocitosi) (98), inoltre ad alte dosi si può verificare un peggioramento dell'atassia (96).

Una promettente prospettiva terapeutica è quella che prevede l'impiego di sostanze in grado di sovvertire il silenziamento genico e di ripristinare la sintesi di fratassina. Ci sono molecole in grado di incrementare in vitro la sintesi della fratassina: inibitori dell'istone deacetilasi, eritropoietina ricombinante umana, agonisti dei recettori PPAR-gamma.

Alcuni studi hanno ipotizzato la possibilità di utilizzare inibitori dell'istone deacetilasi nella terapia della FRDA. Gli inibitori dell'istone deacetilasi sono in grado di incrementare i livelli della fratassina nei globuli bianchi dei modelli animali con FRDA (98,99) e in cellule linfoblastoidi di pazienti con FRDA (100). Attualmente la precisa azione di questi inibitori non è stata ancora del tutto definita e non è stata documentata in modo soddisfacente la loro sicurezza e mancanza di tossicità.

L'eritropoietina in primo luogo controlla l'eritropoiesi e si lega ai recettori per l'eritropoietina presenti nel midollo osseo, ma tali recettori si trovano anche in altri tessuti, incluso il sistema nervoso. L'eritropoietina ricombinante umana attraversa la barriera ematoencefalica ed ha proprietà cardioprotettive e neuroprotettive. Si è scoperto che l'eritropoietina ricombinante umana aumenta l'espressione della fratassina nei linfociti dei pazienti affetti da FRDA, in colture di cardiomiociti umani, in fibroblasti del cuore ed in cellule simili ai neuroni P19 (101); inoltre aumenta il quantitativo di fratassina, ma non determina alcuna variazione nel mRNA della fratassina stessa; questo suggerisce una

regolazione post-trascrizionale della fratassina ad opera della eritropoietina (102). Tra i dati disponibili, un trial clinico condotto in aperto su dodici pazienti mostra una riduzione nei markers dello stress ossidativo (come la 8-idrossideossiguanosina urinaria ed i perossidi sierici) ed un aumento medio di fratassina del 27% dopo somministrazione di 5000 UI di eritropoietina ricombinante umana 3 volte alla settimana per 8 settimane (103,104). Nonostante la disponibilità in commercio dell'eritropoietina ricombinante umana come farmaco con dimostrata sicurezza, sono necessari ulteriori studi che confermino l'efficacia della eritropoietina ricombinante umana nella FRDA. Inoltre si dovrà considerare una formulazione carbamidata, in cui un'opportuna modificazione chimica della molecola permette di annullare l'effetto stimolante dell'eritropoiesi sul midollo osseo (che nella FRDA rappresenterebbe un effetto collaterale) mantenendo inalterata la proprietà neuroprotettiva e stimolante la sintesi della fratassina (105).

Gli agonisti dei recettori PPAR-gamma, come il rosiglitazone e il pioglitazone, sono comunemente usati come ipoglicemizzanti orali nel trattamento del diabete mellito tipo II, ma rappresentano una strategia terapeutica promettente per altre malattie, inclusi i disordini neurodegenerativi con una componente infiammatoria o mitocondriale (1). È stato studiato l'effetto di un agonista sintetico PPAR-gamma, il fattore attivante piastrinico (APAF), sull'espressione del gene della fratassina. L'APAF è in grado di aumentare nei fibroblasti primari di pazienti con FRDA, l'espressione del mRNA per la fratassina, e quindi il quantitativo della proteina stessa di circa 2 volte (106). Gli agonisti PPAR-gamma, attraverso una via intracellulare mediata dal coattivatore alfa per i PPAR-gamma (PGC1-alfa) che funge da cofattore, sono noti per essere in grado di indurre la biogenesi mitocondriale, stimolando la sintesi di diverse proteine mitocondriali e quindi della fratassina (107).

Ancora oggetto di studio è la terapia basata sul transattivatore della trascrizione: un piccolo peptide derivato dal virus dell'immunodeficienza umana, in grado di trasportare efficacemente le proteine attraverso le membrane cellulari e intracellulari. Le proteine di fusione, contenenti il transattivatore della trascrizione ed una sequenza targeting mitocondriale, sono in grado di passare attraverso la membrana mitocondriale, essere processate e permanere nei mitocondri. In studi in vitro la fratassina esogena legata al transattivatore della trascrizione è in grado di entrare nei mitocondri e di essere correttamente processata (108,109).

3. COMPLICANZE CARDIOLOGICHE DELL'ATASSIA DI FRIEDREICH

La FRDA è una patologia geneticamente determinata in cui la degenerazione delle colonne posteriori del midollo spinale, del tratto cortico-spinale e spino-cerebellare e le anomalie cardiache si verificano contemporaneamente (110). I sintomi della FRDA riflettono la riduzione della sintesi della fratassina nel midollo spinale, nel cuore e nel pancreas (22).

La mortalità cardiaca è elevata nei pazienti affetti da FRDA (111). Più della metà di questi pazienti manifesta nel corso della malattia, cardiomiopatia ipertrofica e alterazioni elettrocardiografiche della fase di ripolarizzazione che possono progredire fino all'insufficienza cardiaca o ad aritmie fatali spesso in giovane età (6). Quindi la maggior parte dei pazienti affetti da FRDA muore per scompenso cardiaco congestizio o aritmie cardiache (53). La morte cardiaca improvvisa si manifesta in circa il 56% dei pazienti (6,112). La cardiomiopatia ipertrofica è considerata la principale causa di morte in questi pazienti (113,114). Studi più recenti, se confrontati con i precedenti, mostrano che l'interessamento cardiaco nella FRDA è più frequente di quanto si pensasse inizialmente (115,116,117,118). Anomalie cardiache progressive sono state osservate in più del 90% dei pazienti (119).

Dal punto di vista eziopatogenetico abbiamo visto che la deficitaria funzione della proteina fratassina (conseguente alla mutazione genica) causa un deficit di enzimi mitocondriali con complessi ferro-zolfo e un incremento della produzione di radicali liberi. Un deficit della funzione degli enzimi mitocondriali coinvolti nel metabolismo energetico determina una riduzione della produzione di ATP (120). Inoltre anche il danno provocato dai radicali liberi contribuisce al deficit di produzione di energia (33). L'ipertrofia cardiaca che si

manifesta nei pazienti con FRDA è correlata significativamente con il deficit di energia cardiaca, a sostegno dell'ipotesi che la disfunzione nella produzione di energia possa spiegare l'ipertrofia nella FRDA (121). Puccio e altri riportano anormali livelli cardiaci di ATP in un piccolo gruppo di pazienti con FRDA senza ipertrofia cardiaca o compromissione cardiaca (122). Infatti la carenza di enzimi con complessi ferro-zolfo e il verosimile conseguente deficit di energia precedono i cambiamenti ecocardiografici in modelli murini di cardiomiopatia in FRDA (con assenza di espressione di fratassina cardiaca) (123). Questo supporta l'ipotesi che l'ipertrofia cardiaca risulti da una disfunzione nella produzione di energia (122).

I sintomi più frequenti sono rappresentati da cardiopalmo e dispnea, mentre l'angina è più rara (124,125,126). Le manifestazioni cardiache insorgono generalmente 4-5 anni dopo l'inizio del disturbo neurologico (127).

È noto che la FRDA si associa ad alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche, spesso in assenza di sintomi suggestivi per un interessamento cardiaco (110).

Semberebbe sussistere una correlazione tra le alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche e il numero di ripetizioni della tripletta GAA nell'allele più piccolo del gene della fratassina (110,124).

L'elettrocardiogramma risulta alterato nel 75-100% dei pazienti con FRDA (64,128,129). Le alterazioni elettrocardiografiche possono anche precedere i segni clinici neurologici di diversi anni, ma risultano maggiormente presenti in pazienti che dal punto di vista neurologico presentano assenza dei riflessi e presenza del segno di Babinski. Spesso importanti anomalie elettrocardiografiche si possono riscontrare in pazienti asintomatici (130,131).

Le principali alterazioni elettrocardiografiche osservate sono modificazioni del tratto ST e dell'onda T (56-75%) (64,114,132), ma anche segni di ipertrofia del ventricolo sinistro, onde Q patologiche in sede infero-laterale, intervallo PR ridotto, deviazione assiale destra, blocchi di conduzione (114,118,125,130). Alterazioni della ripolarizzazione ventricolare sono il principale reperto elettrocardiografico. Un elettrocardiogramma alterato viene considerato da alcuni un prerequisito per la diagnosi di FRDA. Non è nota la causa dei cambiamenti nell'asse elettrico del cuore, sebbene le malformazioni toraciche possano svolgere un ruolo (110).

Le alterazioni riscontrate all'ecocardiogramma sono meno frequenti rispetto a quelle elettrocardiografiche, si rilevano nel 50-73% dei pazienti (128,133) e consistono in ipertrofia settale asimmetrica, ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, cardiomiopatia dilatativa, prolasso della valvola mitrale. La cardiomiopatia ipertrofica interessa almeno il 40% dei pazienti con FRDA ed è la principale causa di morte (122). La cardiomiopatia nella FRDA è principalmente caratterizzata da un'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro che può presentarsi in forma lieve o insorgere fin dall'inizio della patologia (125).

Bisogna considerare che la cardiomiopatia ipertrofica può presentare una trasmissione familiare con un pattern autosomico dominante, ma il coinvolgimento cardiaco nella FRDA è legato alla malattia neurologica e non segue una trasmissione indipendente (127,128,132,134). Inoltre la FRDA è un disordine geneticamente omogeneo dove le anomalie del sistema nervoso centrale e cardiache si manifestano contemporaneamente. Invece la cardiomiopatia ipertrofica familiare è una patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, con mutazioni di geni che codificano per proteine sarcomeriche del miocardio e assenza di manifestazioni extra cardiache (135,136,137,138).

La cardiomiopatia ipertrofica può progredire in cardiomiopatia dilatativa, ma la forma dilatativa ipocinetica è riportata anche in pazienti senza ipertrofia del ventricolo sinistro. Così come le aritmie possono essere presenti anche in assenza di cardiomiopatia conclamata (139,140). La maggior parte degli studi relativi alla funzione cardiaca nella FRDA ha focalizzato l'attenzione su ipertrofia e deficit della funzione sistolica (141,142). Un ampio studio ecocardiografico su 173 pazienti affetti da FRDA ha messo in evidenza: ipertrofia, alterata funzione sistolica e alterata funzione diastolica (più comune reperto ecocardiografico) (143).

Nei pazienti omozigoti vi è una relazione tra lo spessore del setto interventricolare, la massa del ventricolo sinistro e il numero di ripetizioni della tripletta GAA nell'allele più piccolo del gene della fratassina: l'incremento del numero di ripetizioni corrisponde ad un incremento dello spessore del setto interventricolare e della massa del ventricolo sinistro (110).

La compromissione neurologica non è predittiva dei risultati ecocardiografici e l'ipertrofia ventricolare non è correlata con la durata di malattia: non c'è alcuna correlazione tra la presenza di ipertrofia del ventricolo sinistro e l'età di inizio dei primi sintomi, l'età di diagnosi della FRDA e l'età di confinamento alla sedia a rotelle. Quindi non c'è alcuna relazione tra la capacità di camminare e la presenza di ipertrofia ventricolare. Anche se si è d'accordo circa la presenza di una relazione tra ripetizioni GAA e ipertrofia ventricolare, tuttavia il fenotipo cardiologico di questi pazienti è molto variabile, non può essere semplicemente messo in relazione con la mutazione del gene della fratassina e sussistono fattori addizionali che modificano tale espressione fenotipica (110).

Quindi è certo che la FRDA sia associata con la cardiomiopatia ma la gravità e l'evoluzione della patologia cardiaca sono ancora sconosciute (143).

4. RAZIONALE DELLO STUDIO

Considerato che la morte cardiaca è la principale causa di morte nella FRDA, è auspicabile una diagnosi precoce delle alterazioni morfo-funzionali del cuore nei pazienti affetti da FRDA. In questo studio andiamo a valutare la condizione cardiologica dei pazienti con FRDA non solo mediante ecocardiografia standard ma anche mediante metodica TDI e ST per evidenziare eventuali deficit subclinici della funzione sistolica segmentaria e globale del ventricolo sinistro. L'ecocardiografia TDI misura le velocità del tessuto miocardico che correlano con la contrattilità miocardica stessa; tuttavia questa metodica risente dell'angolo di insonazione. L'ecocardiografia ST misura la deformazione della parete miocardica e fornisce vari parametri di contrattilità miocardica, i più usati dei quali sono il Global Longitudinal Strain (GLS), che esprime in forma percentuale la deformazione longitudinale delle pareti ventricolari, e la sua derivata nel tempo, lo Strain Rate (SR). Tali parametri, già risultati ridotti nei pazienti con FRDA (144), potrebbero indicare un deficit subclinico di contrattilità miocardica e fornire importanti informazioni fisiopatologiche e prognostiche.

5. MATERIALI E METODI

5.1 Soggetti.

Sono stati arruolati 5 pazienti con diagnosi di FRDA e 5 controlli sani confrontabili per età, sesso e caratteristiche antropometriche. Tutti i soggetti selezionati per questo studio hanno firmato un modulo di consenso informato.

I pazienti affetti da FRDA presenti in Sardegna sono stati individuati in collaborazione con il centro di riferimento regionale per le malattie rare dell'ospedale Microcitemico di Cagliari. Sono presenti nella regione Sardegna 10 pazienti con diagnosi molecolare di FRDA (confermata mediante test genetico per la ricerca della espansione anomala della tripletta GAA). Di questi 10 pazienti: 2 non sono mai stati rintracciati, 2 non hanno aderito allo studio in questione e 1 è deceduto per verosimile scompenso cardiaco prima di essere visitato presso il nostro centro. Quindi il gruppo di pazienti in esame comprende 5 soggetti affetti da FRDA, 2 di sesso femminile e 3 di sesso maschile, di età media di 39.8 ± 19.05 anni (range 15-62), afferenti al Centro per la FRDA della Neurologia del Policlinico di Monserrato.

Tutti i pazienti arruolati avevano precedentemente eseguito il test genetico per la ricerca della espansione anomala della tripletta GAA. Su 5 pazienti 4 presentano un'omozigosi per l'espansione della tripletta GAA, solo 1 paziente presenta un'eterozigosi (vedi tabella 1).

| Pazienti | Sesso | Età 1° visita | Età esordio | Diagnosi molecolare (espansione tripletta GAA) |
|------------|-------|---------------------------------|--------------------------------------|--|
| 1 P.A. | F | 15 anni | 7 anni | Eterozigosi allele 1: 730 triplette allele 2: sost. Aminoacidica W155C |
| 2 C.A. | M | 26 anni | 10 anni | Omozigosi Non noto il numero di ripetizioni |
| 3 F.M. | F | 62 anni | 45 anni | Omozigosi allele 1: 138 triplette allele 2: 350-400 triplette |
| 4 F.V. | M | 51 anni | 35 anni | Omozigosi allele 1: 907 triplette allele 2: 257 triplette |
| 5 C.G. | M | 45 anni | 7 anni | Omozigosi allele 1: >600 triplette allele 2: >600 triplette |
| 5 pazienti | 2F/3M | età media 39.8±19.05 anni | 2 pazienti con esordio tardivo | 1eterozigote/4omozigoti |

Tabella 1. Pazienti arruolati nello studio.

Come dati anamnestici rilevanti dobbiamo segnalare:

- 1 paziente è affetto da diabete mellito tipo 1 e ha un fratello affetto da FRDA (deceduto per verosimile scompenso)
- 1 paziente è affetto da neuropatia sensitiva
- 1 paziente è affetto da ipertensione arteriosa

Per quanto concerne la terapia farmacologica assunta:

-2 pazienti sono in terapia con idebenone (5mg/kg/die)

-1 paziente assume terapia antipertensiva (Combisartan 160mg/12.5mg 1 cp, Lobivon 5mg 1 cp).

5.2 Acquisizione e analisi dei dati

I 5 pazienti sono stati valutati clinicamente dal punto di vista neurologico attraverso scale di valutazione universalmente riconosciute quali ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) (145) e SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) (146,147).

La ICARS è una scala semi-quantitativa con un punteggio massimo di 100 punti e 19 item organizzati in 4 sottogruppi:

- Disturbi posturali e di deambulazione (punteggio da 0 a 34 con 12 punti per la deambulazione e 22 per la stazione eretta)
- Disturbi del movimento degli arti (punteggio da 0 a 52)
- Disturbi del linguaggio (punteggio da 0 a 8)
- Disturbi oculomotori (punteggio da 0 a 6).

La SARA consiste in una valutazione semi-quantitativa della atassia cerebellare in base al livello di disabilità e il punteggio finale può variare da 0 a 40. Comprende 8 item:

- Deambulazione (punteggio da 0 a 8)
- Stazione eretta (punteggio da 0 a 6)

- Posizione seduta (punteggio da 0 a 4)
- Disturbi del linguaggio (punteggio da 0 a 6)
- Test di inseguimento col dito (punteggio da 0 a 4)
- Test di coordinazione dito-naso (punteggio da 0 a 4)
- Movimenti rapidi alternati delle mani (punteggio da 0 a 4)
- Test di scivolamento del tallone sulla tibia (punteggio da 0 a 4).

I pazienti presentano una prevalente compromissione della stazione eretta e della deambulazione e 2 pazienti sono costretti da anni alla sedia a rotelle. Solo 1 paziente conserva ancora una deambulazione autonoma anche se francamente atassica e con difficoltà nei cambi di direzione. Inoltre sono tutti lievemente disartrici.

I punteggi totali e parziali delle scale di valutazione sono riportati nelle tabelle 2, 3 e 4.

| PAZIENTI | ICARS | SARA |
|----------|--------|-------|
| 1 P.A. | 31/100 | 11/40 |
| 2 C.A. | 50/100 | 19/40 |
| 3 F.M. | 21/100 | 8/40 |
| 4 F.V. | 58/100 | 25/40 |
| 5 C.G. | 60/100 | 26/40 |

Tabella 2. Punteggi totali delle scale di valutazione ICARS e SARA.

| PAZIENTI | Postura e deambulazione | Movimenti arti | Linguaggio | Oculomozione |
|----------|-------------------------|----------------|------------|--------------|
| 1 P.A. | 20/34 | 9/52 | 1/8 | 1/6 |
| 2 C.A. | 27/34 | 19/52 | 1/8 | 3/6 |
| 3 F.M. | 14/34 | 6/52 | 1/8 | 0/6 |
| 4 F.V. | 31/34 | 22/52 | 3/8 | 2/6 |
| 5 C.G. | 34/34 | 23/52 | 1/8 | 2/6 |

Tabella 3. Punteggi parziali per ogni sottogruppo della scala ICARS.

| PAZIENTI | Deambulazione | Stazione eretta | Posizione seduta | linguaggio | Test di inseguimento col dito | Test di coordinazione dito-naso | Movimenti rapidi alternati delle mani | Test di scivolamento del tallone sulla tibia |
|----------|---------------|-----------------|------------------|------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| 1 P.A. | 4/8 | 3/6 | 0/4 | 1/6 | 1/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 |
| 2 C.A. | 6/8 | 5/6 | 0/4 | 1/6 | 1.5/4 | 1/4 | 1.5/4 | 3/4 |
| 3 F.M. | 3/8 | 2/6 | 0/4 | 1/6 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 |
| 4 F.V. | 8/8 | 6/6 | 1/4 | 2/6 | 1.5/4 | 0/4 | 2.5/4 | 4/4 |
| 5 C.G. | 8/8 | 6/6 | 4/4 | 1/6 | 1/4 | 0.5/4 | 1.5/4 | 4/4 |

Tabella 4. Punteggi parziali per ogni item della scala SARA.

Successivamente i pazienti affetti da FRDA sono stati sottoposti a visita cardiologica, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma. Nello specifico sono state utilizzate l'ecocardiografia convenzionale e l'ecocardiografia con metodica TDI e ST per studiare le anomalie cardiache associate con la FRDA.

Ecocardiografia standard.

È stata eseguita una valutazione ecocardiografica completa mono e bi-dimensionale e color Doppler.

Sono stati misurati i volumi e gli spessori ventricolari ed è stata calcolata la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (Left Ventricle Ejection Fraction, LVEF) utilizzando il metodo biplanare di Simpson nella proiezione apicale quattro camere e due camere. È stato considerato anormale un valore $\leq 50\%$. È stata valutata la funzione diastolica registrando le velocità con il Doppler pulsato nella proiezione quattro camere apicale. Il pattern di flusso mitralico è stato misurato posizionando il volume campione tra i lembi mitralici con il PWD (Power-Doppler) per misurare la velocità di picco in protodiastole (onda E) e la velocità di picco della contrazione atriale (onda A). L'esame è stato eseguito sulla scorta della traccia elettrocardiografica.

Ecocardiogramma color Doppler con metodica TDI e ST.

L'ecocardiografia TDI è una metodica più recente rispetto all'ecocardiografia convenzionale che permette di analizzare le anomalie sia della struttura che della funzione cardiaca (148,149,150,151,152,153). Il TDI è una modalità ecografica che applica il principio Doppler (sia nella modalità onda pulsata che in quella codice colorato) al fine di misurare le velocità dei tessuti. Basandoci su questa tecnica, abbiamo valutato la funzione longitudinale del ventricolo sinistro misurando le velocità del movimento della valvola mitrale. Il pattern della velocità miocardica è stato misurato posizionando il volume campione nella porzione basale del setto interventricolare. Sono stati misurati il picco della velocità sistolica (onda S'), il picco della velocità in protodiastole (onda E'), il picco della velocità della contrazione atriale (onda A') e il tempo di rilascio isovolumetrico del

ventricolo sinistro (IVRT). Lo studio ST è stato condotto acquisendo dati grezzi (raw) per la valutazione di GLS e SR longitudinale. Lo Strain è l'entità di deformazione della parete miocardica misurata tra due punti della parete stessa. È stato dimostrato che la derivata nel tempo dello Strain (SR) è un indice affidabile non invasivo della contrattilità miocardica.

Il GLS è stato recentemente inserito nelle linee guida relative alla valutazione delle camere cardiache emanate congiuntamente dalla American Society of Echocardiography e dalla European Association of Cardiovascular Imaging (154) in quanto ritenuto affidabile, riproducibile e dotato di valore predittivo incrementale rispetto alla LVEF. Inoltre, rispetto alle valutazioni basate sui flussi e sui volumi ventricolari, i parametri di deformazione miocardica non risentono della variazione di pre e post-carico e della frequenza cardiaca (155), ponendosi in tal modo come indici affidabili di contrattilità.

Le valutazioni ecocardiografiche sono state eseguite con un sistema commerciale fornito di TDI e ST Toshiba Artida (Toshiba Corp, Tochigi, Japan).

6. RISULTATI

In 4 dei 5 pazienti sono state rilevate all'ECG alterazioni della ripolarizzazione ventricolare, in assenza di alterazioni patologiche della morfologia e dell'eccito-conduzione. L'esame ecocardiografico standard e TDI è risultato normale in tutti i soggetti; in particolare non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi (gruppo dei pazienti e gruppo dei controlli) per quanto riguarda: dimensioni delle camere e spessori delle pareti, valori di massa indicizzata, frazione d'iezione e parametri di funzione diastolica (vedi tabella 5).

| | FRDA | Controlli Sani | p |
|--------------------------------------|--------------|-----------------------|----------|
| Età (anni) | 39.8 ± 19.05 | 32.75 ± 6.22 | 0.46 |
| M/F | 3/2 | 4/1 | 1 |
| DTD (mm) | 43 ± 7 | 47 ± 3 | 0.22 |
| SIV (mm) | 9.5 ± 1.3 | 8.4 ± 0.9 | 0.13 |
| PP (mm) | 8.7 ± 0.8 | 8.6 ± 1 | 0.98 |
| LV Mass (I) (g/m²) | 84.6 ± 16.4 | 69 ± 17 | 0.18 |
| LVEF (%) | 59.7 ± 3.9 | 62.5 ± 2.8 | 0.21 |
| Onda S' (cm/sec) | 7.8 ± 0.16 | 8.31 ± 0.65 | 0.16 |
| E/A | 1.69 ± 0.63 | 1.59 ± 0.35 | 0.76 |
| E/E' | 6.95 ± 1.20 | 6 ± 0.98 | 0.19 |

Tabella 5. Parametri ecocardiografici standard e TDI della popolazione studiata. DTD: diametro telediastolico. SIV: setto interventricolare. PP: parete posteriore. LV Mass(I): massa ventricolo sinistro indicizzata. LVEF (Left ventricle ejection fraction): frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Onda S': velocità di picco sistolica a livello della valvola mitrale. E: velocità di picco in protodiastole. A: velocità di picco della contrazione atriale. E': velocità di picco in protodiastole a livello della valvola mitrale.

Al contrario, abbiamo riscontrato una significativa riduzione dei valori di GLS nel gruppo dei pazienti rispetto a quello dei controlli. Tale riduzione nello specifico è dovuta ad una marcata diminuzione dei valori di Longitudinal Strain (LS) dei segmenti apicali, mentre i valori di LS delle porzioni basali si sono mantenuti simili nei due gruppi (vedi figura 1).

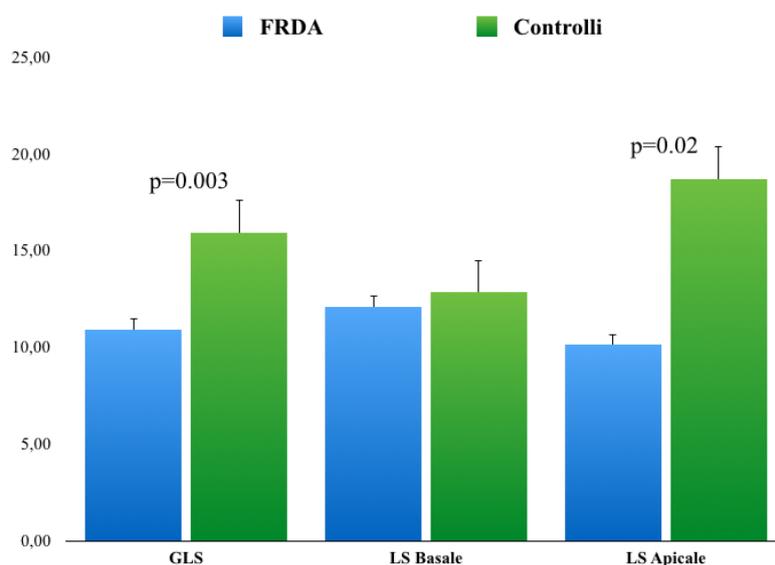


Figura 1. Valori di GLS e LS apicale e basale nel gruppo dei pazienti e nel gruppo dei controlli.

7. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La mortalità cardiaca è elevata nella FRDA (111): più della metà dei pazienti presenta una cardiomiopatia ipertrofica e la maggior parte muore per aritmie cardiache o scompenso cardiaco congestizio (53). Possiamo affermare che la morte cardiaca sia la principale causa di morte in questi pazienti. Da questo nasce la necessità di una diagnosi precoce delle alterazioni morfo-funzionali del cuore nella FRDA.

Sono ampiamente documentate nei pazienti con FRDA le alterazioni ecocardiografiche (111,129,133,142,143) ed elettrocardiografiche (64,125,128,129,130,131,132).

Per valutare la funzione cardiaca abbiamo utilizzato in questo studio, oltre all'ecocardiografia standard e all'elettrocardiogramma, altre due metodiche: l'ecocardiografia TDI e ST.

La valutazione della struttura e della funzione miocardica eseguita con la tecnica ecocardiografica TDI (142,151,156,157,158,159) e ST (144,160,161,162,163) offre diversi potenziali vantaggi rispetto all'ecocardiografia convenzionale; tali metodiche sono in grado di rilevare anche lievi anomalie miocardiche e pertanto possono essere utilizzate per studiare disfunzioni subcliniche del ventricolo sinistro.

Nel nostro studio abbiamo visto che pazienti affetti da FRDA con normali LVEF e massa del ventricolo sinistro misurati con l'ecocardiografia standard, presentano una disfunzione sistolica subclinica, indicata dalla riduzione del GLS, un parametro recentemente inserito nelle raccomandazioni delle Linee Guida delle società Europea ed Americana di Ecocardiografia relative alla valutazione della performance miocardica (164).

Il GLS ridotto nei pazienti rispetto ai controlli indica un deficit di contrattilità miocardica non evidente se valutato con le metodiche convenzionali.

Una riduzione del gradiente di velocità miocardica (MVG) e del GLS, rispettivamente in ecografia TDI e ST, in pazienti con disfunzione subclinica del ventricolo sinistro è stata documentata in precedenti studi (160,161,162,163), tuttavia sono poche le pubblicazioni relative all'utilizzo di queste tecniche ecocardiografiche in pazienti con FRDA (142,165), e solo uno di questi studi ha valutato pazienti affetti da FRDA con normale frazione d'eiezione e massa ventricolare (144). Tale studio mostra un GLS significativamente ridotto nei pazienti rispetto ai controlli.

Nella FRDA esiste una relazione tra la presenza di cardiomiopatia ipertrofica e il numero di triplette nella ripetizione GAA nell'allele più piccolo del gene della fratassina; tale relazione è riportata in circa 2/3 dei pazienti omozigoti per espansione della tripletta GAA (24,30,142,166).

Esiste inoltre una relazione inversa tra il MVG e il numero di triplette nella ripetizione GAA; inoltre il MVG è alterato nella maggior parte dei pazienti con FRDA anche in assenza di cardiomiopatia ipertrofica rilevata all'ecocardiografia convenzionale (142). Il MVG è infatti indipendente dalla ipertrofia miocardica e dalla dimensione del ventricolo sinistro (140). Si ritiene che la relazione inversa tra MVG e numero di triplette GAA sia una conseguenza della riduzione della fratassina nei miociti: maggiore è il numero di triplette, minore è la quantità di fratassina funzionante, minore è il gradiente di velocità miocardica (167).

Nel nostro studio abbiamo però osservato per la prima volta che la riduzione del GLS è dovuta ad un deficit localizzato a livello dei segmenti apicali del ventricolo sinistro.

Fino a questo momento le alterazioni della funzione cardiaca nella FRDA sono state attribuite esclusivamente alla riduzione della fratassina con conseguente accumulo intramitocondriale di ferro e stress ossidativo.

Tuttavia è stato osservato che alcuni pazienti con un severo quadro neurologico non presentano anomalie cardiache o hanno un quadro cardiologico lieve (con un gradiente di velocità miocardica normale), mentre altri pazienti hanno un gradiente di velocità miocardica ridotto e ipertrofia miocardica a fronte di una limitata disabilità neurologica (142). La causa di questo non è chiara anche se la capacità antiossidante è notevolmente variabile nei diversi organi. Le differenti proprietà antiossidanti dei diversi tessuti umani (come cuore e neuroni) possono contribuire allo spettro delle manifestazioni cliniche viste nella FRDA (110). Rimane invece ancora sconosciuto l'effetto della neurodegenerazione sull'innervazione cardiaca nella FRDA (142).

Inoltre la differenza tra LS apicale e basale da noi rilevata non può essere spiegata semplicemente dall'accumulo di ferro intramitocondriale e dallo stress ossidativo conseguente al deficit della fratassina. Si presuppone infatti che tali alterazioni siano uguali in tutti i miocardiociti senza differenze tra parte apicale e basale del cuore. Una sostanziale differenza tra la parte apicale e basale del cuore è però la differente innervazione autonoma. La parte apicale del miocardio ha una maggiore innervazione simpatica rispetto alla parte basale. Quindi è possibile che le anomalie cardiache nella FRDA abbiano un'altra eziopatogenesi, ossia siano, almeno in parte, conseguenza di una neurodegenerazione dell'innervazione cardiaca.

Questo potrebbe spiegare la riduzione della contrattilità miocardica prevalentemente nella parte apicale del cuore (riduzione del LS apicale) che ha una maggiore innervazione simpatica.

Il cuore è innervato da fibre simpatiche e parasimpatiche (vagali) che regolano la frequenza e la forza di contrazione cardiaca. La densità delle terminazioni simpatiche cardiache è massima nel ventricolo sinistro, mentre le fibre nervose parasimpatiche sono localizzate soprattutto a livello degli atri. L'attività del nodo seno-atriale è sotto controllo costante del sistema nervoso simpatico e parasimpatico. La frequenza cardiaca normale è quindi il risultato della contemporanea modulazione positiva e negativa operata rispettivamente dal simpatico e dal vago sulla frequenza intrinseca del nodo seno-atriale. A riposo il sistema nervoso parasimpatico domina il tono cardiaco. La funzione ventricolare è regolata dall'attività simpatica. La curva della funzione ventricolare cambia in funzione dello stato di stimolazione del cuore: si alza e si sposta verso sinistra durante una stimolazione simpatica, si abbassa e si sposta verso destra durante una riduzione di attività simpatica o in caso di insufficienza cardiaca. Il cuore per la sua ricca innervazione autonoma, le sue dimensioni e la sua posizione anatomica, rappresenta un organo ideale per lo studio delle alterazioni del sistema nervoso simpatico. L'imaging medico-nucleare per indagare il sistema simpatico cardiaco a livello pre e post-sinaptico si avvale di traccianti beta-emittenti utilizzati per gli studi di tomografia ad emissione di positroni (PET) e gamma-emittenti utilizzati per gli studi scintigrafici con tecnica planare o tomografica (tomografia ad emissione di singolo fotone, SPECT). Per lo studio dell'innervazione simpatica cardiaca sono stati sviluppati dei radiotraccianti per valutare la funzione neuronale presinaptica e la densità dei recettori alfa e beta adrenergici postsinaptici nei cardiomiociti (168).

L'innervazione simpatica cardiaca viene studiata mediante scintigrafia miocardica con metaiodobenzilguanidina (MIBG). La ¹²³I-MIBG è un analogo radiomarcato della norepinefrina e può essere utile per valutare in modo non invasivo l'attività neuronale

simpatica (169). La scintigrafia miocardica con MIBG valuta l'integrità dei terminali nervosi cardiaci simpatici: il tracciante (MIBG) si lega agli stessi recettori delle catecolamine (adrenalina e noradrenalina) e una riduzione della captazione del tracciante è indice di denervazione simpatica del miocardio. Si calcola la densità di I123 MIBG nel cuore (H) e nel mediastino (M) a 30 e 240 minuti; poi si calcola il rapporto H/M precoce a 30 minuti e tardivo a 240 minuti e il tasso di washout (Washout rate, WS) (170).

Il modello di paziente cardiologico principalmente utilizzato per studiare l'innervazione cardiaca mediante scintigrafia miocardica è il paziente con scompenso cardiaco. In questa classe di pazienti c'è un'iniziale iperattivazione del sistema simpatico come risposta compensatoria al deficit funzionale del miocardio (171,172). Ma tale attivazione sostenuta del sistema adrenergico è associata ad una maggiore mortalità: è stata documentata una relazione inversa tra livello di norepinefrina in circolo e prognosi (170).

Si è visto che i pazienti con scompenso cardiaco e una riduzione del rapporto H/M precoce o un aumento del WS di MIBG hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli con normali parametri di MIBG miocardica. Nello specifico un ridotto H/M precoce è associato ad una più alta incidenza di eventi cardiaci, mentre un aumento del WS è associato sia ad un incremento degli eventi cardiaci sia ad una più alta incidenza di morte cardiaca (173).

Nello scompenso cardiaco cronico l'attività simpatica è inizialmente aumentata per un meccanismo di compensazione; ma la stimolazione elevata del sistema adrenergico è associata ad un processo di rimodellamento (173).

Nei pazienti con scompenso cardiaco è stato osservato un aumento dell'efflusso di noradrenalina nel liquido interstiziale e contestualmente una riduzione del contenuto intramiocardico di noradrenalina come se il cuore fosse funzionalmente denervato (174).

Il riassetto chimico che si verifica come conseguenza dell'iperattività simpatica interessa anche i recettori adrenergici che sono posti all'interfaccia tra il sistema nervoso simpatico ed il sistema cardiovascolare e hanno un ruolo centrale nella conversione dell'output nervoso in modificazione della contrattilità e della frequenza cardiaca (174). Nello scompenso cardiaco si ha un riassetto del quadro recettoriale (168,175,176): parallelamente all'iperattivazione simpatica si ha una riduzione della densità dei recettori beta-adrenergici e una desensibilizzazione con una ridotta risposta alla stimolazione simpatica. Inoltre l'iperattivazione simpatica predispone all'insorgenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali (la causa più frequente di morte improvvisa nel paziente scompensato) (177,178).

Con la scintigrafia miocardica con MIBG le stesse alterazioni viste in pazienti con scompenso sono state riscontrate in patologie neurodegenerative. L'ipotesi che la denervazione cardiaca possa essere implicata nella patogenesi del deficit della funzione cardiaca nella FRDA è quindi in linea con la denervazione cardiaca che è stata riscontrata in alcune patologie neurologiche quali sclerosi multipla (179), malattia di Parkinson (180), sclerosi laterale amiotrofica (181).

Se è vero che la denervazione può essere almeno una concomitante causa di patologia cardiaca in FRDA, allora questi pazienti sono predisposti a morte cardiaca improvvisa per aritmie.

C'è una crescente necessità di metodiche non invasive per identificare pazienti a rischio di tachiaritmie ventricolari e morte cardiaca (182). La presenza di un'alterata innervazione cardiaca simpatica è un marker predittore di morte cardiaca improvvisa (183).

Attualmente un defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD) è la più efficiente opzione di trattamento per prevenire la morte conseguente ad aritmia ventricolare, ed è superiore se confrontato con l'uso dei soli farmaci antiaritmici (184,185,186). Non tutti i pazienti cardiologici soffrono di aritmia ventricolare diagnosticata. Attualmente una minoranza di pazienti (circa il 30%) trae beneficio dal trattamento profilattico con ICD. È necessario migliorare l'identificazione di quei pazienti a rischio di aritmie potenzialmente fatali candidati a terapia con ICD (182).

Non è presente in letteratura uno studio che valuta la denervazione cardiaca nel miocardio dei pazienti affetti da FRDA. Ma i risultati da noi ottenuti, relativi alla differenza tra LS apicale e basale, suggeriscono che uno studio di scintigrafia miocardica in pazienti affetti da FRDA potrebbe essere utile ai fini di verificare la presenza di eventuale denervazione cardiaca che, se confermata, potrebbe divenire un criterio utile nella valutazione dell'impianto di un ICD in prevenzione primaria.

Ci sono due studi relativi al trattamento con ICD nella FRDA. In uno studio del 2010 (140) viene descritto il singolo caso di un paziente affetto da FRDA con ricorrenti sincopi conseguenti a tachiaritmia ventricolare, sottoposto a impianto di ICD con miglioramento dei sintomi. In uno studio più ampio (119) 5 pazienti di tre famiglie diverse, affetti da FRDA con sintomi cardiaci, sono stati sottoposti ad impianto di ICD tra il 2007 e 2008. La presenza di due storie familiari positive per morte cardiaca improvvisa e il riscontro di anomalie all'ECG (inversione dell'onda T) in 2 pazienti di una famiglia, hanno portato a decidere per l'impianto di ICD. Nel controllo del 2010 non è stata rilevata attivazione di alcun ICD, nessun paziente ha sviluppato aritmie maligne, sincope o morte cardiaca improvvisa. Quindi è difficile distinguere quali pazienti con cardiomiopatia ipertrofica possano beneficiare dell'impianto di un ICD (119).

La morte cardiaca improvvisa è una complicanza della FRDA e si manifesta in circa il 56% dei pazienti (6,112). Quando il coinvolgimento cardiaco è diagnosticato la necessità di un impianto di ICD dovrebbe essere considerata se ci si aspetta una progressione delle anomalie di conduzione (119). Le linee guida della società europea di cardiologia raccomandano l'impianto ICD per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa in casi suggestivi di imprevedibile progressione di anomalie della conduzione atrio-ventricolare (187). Inoltre American Heart Association, American College of Cardiology e Heart Rhythm Society raccomandano l'impianto di ICD come prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa in pazienti con cardiomiopatia ischemica e non ischemica (188).

Qualora si dimostrasse con la scintigrafia una denervazione cardiaca in questi pazienti, l'ecocardiografia con metodica ST, in particolare la valutazione del GLS e del valore di LS apicale, potrebbe essere presa in considerazione come indicazione alla scintigrafia miocardica nel valutare la denervazione cardiaca.

Questo studio non è privo di limiti. In primo luogo essendo la FRDA una patologia rara è stato possibile arruolare per lo studio solo pochi pazienti. Inoltre non è stato possibile dimostrare l'effettiva presenza di denervazione cardiaca a causa della mancanza di fondi per finanziare lo studio scintigrafico, lavoro che ci proponiamo di fare in seguito.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Friedreich's ataxia: past, present and future. D. Marmolino. Brain Research reviews-2011 Jun 24;67(1-2):311-30
2. Degenerative atrophie der spinalen hinterstrange. Friedreich N. 1863 Archiv. Path. Anat. Physiol. Klin.Med. 26,391-419; 26, 433-459; 27, 1-26
3. Friedreich's ataxia. Pearce J M S. 2004 J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 75, 688
4. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. Michael H. Parkinson, Sylvia Boesch, Wolfgang Nachbauer, Caterina Mariotti and Paola Giunti. J. Neurochem. 2013. 126 (Suppl. 1), 103–117
5. Clinical description and roentgenological evaluation of patients with Friedreich ataxia. Geoffroy G, Barbeau A, Breton A, Lemieux B, Aube M, Leger C and Bouchard JB. 1976. Can. J. Neurol. Sci. 3, 279–286
6. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. Harding A E. 1981. Brain 104, 589-620
7. Diabetes mellitus in Friedreich's ataxia. Thoren C. 1962. Acta Paediatr. 51(Suppl.135) 239-247
8. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Campuzano V, Montermini L, Dolores Molto M. et al. 1996. Science 271, 1423–1427

9. Friedreich's ataxia: revision of the phenotype according to molecular genetics. Schols L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen J. and Epplen C. 1997. *Brain* 120, 2131–2140
10. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Miganrd C, Penet C, Mandel J-L, Brice A and Koenig M. (1996) *N. Engl. J. Med.* 335, 1169–1175
11. Accuracy of clinical diagnostic criteria for Friedreich's ataxia. Filla A, De Michele G, Coppola G. et al. (2000) *Mov. Disord.* 15, 1255–1258
12. Typical Friedreich's ataxia without GAA expansions and GAA expansions without typical Friedreich's ataxia. McCabe DJH, Ryan F, Moore DP, McQuaid S, King MD, Kelly A, Daly K, Barton DE and Murphy RP. (2000) *J. Neurol.* 247, 346–355
13. Friedreich's Ataxia. G Alper and V Narayanan. *Pediatr Neurol*-2003May;28(5):335-41
14. Hereditary ataxias. Evidente VGH, Gwinn-Hardy KA, Caviness JN, Gilman S. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:475-90
15. Friedreich ataxia: An overview. Delatycki MB, Williamson MB, Forrest SM. *J Med Genet* 2000; 37:1-8
16. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. Cosee M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel J-L and Koenig M. (1997). *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94, 7452–7457
- 17 Clinical features of Friedreich ataxia. Delatycki MB, Corben LA. *J Child Neurol.* 2012 Sep;27(9):1133-7
18. Differential stability of the (GAA)_n tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. Epplen C, Epplen JT, Frank G, Mitterski B, Santos EJ, Schöls L. *Hum Genet.* 1997;99(6):834-6

19. Unique origin and specific ethnic distribution of the Friedreich ataxia GAA expansion. Labuda M, Labuda D, Miranda C, Poirier J, Soong B-W, Barucha N E and Pandolfo M. (2000). *Neurology* 54, 2322–2324
20. Friedreich Ataxia. M. Pandolfo. *Arch. Neurol.*-2008. Oct;65(10):1296-303
21. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis and molecular genetics. Arnulf H. Koeppen *Journal of the Neurological Sciences*-2011. Apr 15;303(1-2):1-12
22. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by anintrinsic GAA triplet repeat expansion. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, et al. 1996; *Science* 271, 1423–1427
23. Inactivation of the Friedreich ataxia mouse gene leads to early embryonic lethality without iron accumulation. Cossée M, Puccio H, Gansmuller A, et al. 2000; *Hum. Mol. Genet.* 9, 1219–1226
24. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Koenig M. *N Engl J Med.* 1996 Oct 17;335(16):1169-75
25. The Friedreich's ataxia gene encodes a novel phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase. Carvajal JJ, Pook MA, dos Santos M, Doudney K, Hillermann R, Minogue S, Williamson R, Hsuan JJ, Chamberlain S. *Nat Genet.* 1996 Oct;14(2):157-62
26. DNA triplet repeats mediate heterochromatin-protein-1-sensitive variegated gene silencing. Saveliev A, Everett C, Sharpe T, Webster Z, Festenstein R. *Nature.* 2003 Apr 24;422(6934):909-13

27. Epigenetic promoter silencing in Friedreich ataxia is dependent on repeat length. Chutake YK, Lam C, Costello WN, Anderson M, Bidichandani SI. *Ann Neurol*. 2014 Oct;76(4):522-8
28. Update on degenerative ataxias. Klockgether T. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24(4):339-45
29. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL, Koenig M. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jul 8;94(14):7452-7
30. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, Coccozza S. *Am J Hum Genet*. 1996;59(3):554
31. Atypical Friedreich ataxia caused by compound heterozygosity for a novel missense mutation and the GAA triplet-repeat expansion. Bidichandani SI, Ashizawa T, Patel PI. *Am J Hum Genet*. 1997;60(5):1251
32. Exonic deletions of FXN and early-onset Friedreich ataxia. Anheim M, Mariani LL, Calvas P, Cheuret E, Zagnoli F, Odent S, Seguela C, Marelli C, Fritsch M, Delaunoy JP, Brice A, Dürr A, Koenig M. *Arch Neurol*. 2012;69(7):912
33. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. Pandolfo M, Pastore A. *J Neurol*. 2009 Mar;256 Suppl 1:9-17
34. Studies of human, mouse and yeast homologues indicate a mitochondrial function for frataxin. Koutnikova H, Campuzano V, Foury F, DolléP, Cazzalini O, Koenig M. *Nat Genet*. 1997;16(4):345

35. Frataxin promotes antioxidant defense in a thiol-dependent manner resulting in diminished malignant transformation in vitro. Shoichet SA, Bäumer AT, Stamenkovic D, Sauer H, Pfeiffer AF, Kahn CR, Müller-Wieland D, Richter C, Ristow M. *Hum Mol Genet.* 2002;11(7):815
36. The yeast frataxin homologue mediates mitochondrial iron efflux. Evidence for a mitochondrial iron cycle. Radisky DC1, Babcock MC, Kaplan J. *J Biol Chem.* 1999 Feb 19;274(8):4497-9
37. Transcription of the yeast iron regulon does not respond directly to iron but rather to iron-sulfur cluster biosynthesis. Chen OS1, Crisp RJ, Valachovic M, Bard M, Winge DR, Kaplan J. *J Biol Chem.* 2004 Jul 9;279(28):29513-8
38. Mouse models for Friedreich ataxia exhibit cardiomyopathy, sensory nerve defect and Fe-S enzyme deficiency followed by intramitochondrial iron deposits. Puccio H, Simon D, Cossée M, Criqui-Filipe P, Tiziano F, Melki J, Hindelang C, Matyas R, Rustin P, Koenig M. *Nat Genet.* 2001 Feb;27(2):181-6.
39. Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in Friedreich's ataxia. Bradley JL1, Blake JC, Chamberlain S, Thomas PK, Cooper JM, Schapira AH. *Hum Mol Genet.* 2000 Jan 22;9(2):275-82
40. Iron-dependent self-assembly of recombinant yeast frataxin: implications for Friedreich ataxia. Adamec J, Rusnak F, Owen WG, Naylor S, Benson LM, Marquis Gacy A, Isaya G. 2000. *AM. J Hum. Genet.* 67:549-62
41. Assembly and iron-binding properties of human frataxin, the protein deficient in Friedreich ataxia. Cavadini P, O'Neil HA, Benada O, Isaya G. 2002. *Hum. Molec. Genet.* 11:217-27

42. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. Rahman F, Pandolfo M. *Acta Neurol Belg.* 2011 Sep;111(3):183-7
43. Superoxide radical and superoxide dismutases. Fridovich I. *Annu Rev Biochem.* 1995;64:97-112
- 44 Frataxin deficiency enhances apoptosis in cells differentiating into neuroectoderm. Santos MM, Ohshima K, Pandolfo M. *Hum Mol Genet.* 2001 Sep 1;10(18):1935-44
45. Increased levels of plasma malondialdehyde in Friedreich ataxia. Emond M, Lepage G, Vanasse M, Pandolfo M. *Neurology.* 2000;55(11):1752
46. Oxidative stress in patients with Friedreich ataxia. Schulz JB, Dehmer T, Schöls L, Mende H, Hardt C, Vorgerd M, Bürk K, Matson W, Dichgans J, Beal MF, Bogdanov MB. *Neurology.* 2000;55(11):1719
47. Antioxidant enzymes in blood of patients with Friedreich's ataxia. Tozzi G1, Nuccetelli M, Lo Bello M, Bernardini S, Bellincampi L, Ballerini S, Gaeta LM, Casali C, Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. *Arch Dis Child.* 2002 May;86(5):376-9
48. Disabled early recruitment of antioxidant defenses in Friedreich's ataxia. Chantrel-Groussard K, Geromel V, Puccio H, Koenig M, Munnich A, Rötig A, Rustin. *Hum Mol Genet.* 2001; 10(19):2061-7
49. Manganese superoxide dismutase induction by iron is impaired in Friedreich ataxia cells. Jiralerspong S, GE B, Hudson TJ, Pandolfo M. 2001. *FEBS letters* 509:101-05
50. Frataxin is essential for extramitochondrial Fe-S cluster proteins in mammalian tissues. Martelli A, Wattenhofer-Donzé M, Schmucker S, Bouvet S, Reutenauer L, Puccio H. *Hum Mol Genet.* 2007 Nov 15;16(22):2651-8

51. Pathology and pathogenesis of sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. Morral JA, Davis AN, Qian J, Gelman BB, Koeppen AH. *Acta Neuropathol.* 2010 Jul;120(1):97-108
52. The neuropathology of inherited ataxias. Koeppen A. Manto M, Pandolfo M. *The Cerebellum and its Disorders.* New York, NY: Cambridge University Press; 2002:387-4
53. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* Ropper AH, Samuels MA. 9th edition, USA, The McGraw-Hill Companies, Inc., 2009
54. Friedreich Ataxia: Neuropathology Revised. Arnulf H. Koeppen and Joseph E. Mazurkiewicz. *J Neuropathol Exp Neurol. Inc.* Vol. 72, No.2 February 2013 pp.78-90
55. Magnetic resonance imaging in “typical” and “late onset” Friedreich’s disease and early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. De Michele G, Di Salle F, Filla A, D’Alessio G, Ambrosio G, Viscardi L, Scala R and Campanella G. (1995). *Ital. J. Neurol. Sci.* 16, 303–308
56. The varying evolution of Friedreich’s ataxia cardiomyopathy. Casazza F, Morpurgo M. *Am J Cardiol.* 1996;77(10):895-898
57. The cardiomyopathy of Friedreich’s ataxia morphological observations in 3 cases. Lamarche JB, Cote M, Lemieux B. *Can J Neurol Sci* 1980;7:389 – 96
58. Frataxin deficiency in pancreatic islets causes diabetes due to loss of β cell mass. Ristow M, Mulder H, Pomplun D, Schulz TJ, Müller-Schmehl K, Krause A, et al. *J Clin Invest.* 2003;112:527–34
59. Late onset Friedreich’s disease: clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. De Michele G, Filla A, Cavalcanti F, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(8):977-979

60. Comparison of oculomotor findings in the progressive ataxia syndromes. Moschner C, Perlman S, Baloh RW. *Brain*. 1994;117(pt 1):15-25
61. Eye movements in Friedreich's ataxia. Furman JM, Perlman S and Baloh RW. (1983) *Arch. Neurol.* 40, 343–346
62. Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. Fahey MC, Cremer PD, Aw ST et al. (2008) *Brain* 131, 1035–1045
63. Visual system involvement in patients with Friedreich's ataxia. Fortuna F, Barboni P, Liguori R. et al. (2009) *Brain* 132, 116-123
64. Genetic data and natural history of Friedreich's disease: a study of 80 Italian patients. Filla A, De Michele G, Caruso G, Marconi R, Campanella G. *J Neurol.* 1990; 237: 345-51
65. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. Connelly T, Farmer JM, Lynch DR and Doty RL. (2003) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1435–1437
66. Towards an understanding of cognitive function in Friedreich ataxia. Corben LA, Georgiou-Karistianis N, Fahey M, Storey E, Churchyard A, Horne M, Bradshaw JL and Delatycki M. B. (2006) *Brain Res. Bull.* 70, 197–202
67. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJM, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, MacMillan JC, Collins V, Williamson R. and Forrest SM. (1999) *Am. J. Med. Genet.* 87, 168-174
68. Urodynamic evaluation of patients with hereditary ataxias. Vezina JG, Bouchard JP and Bouchard R. (1982) *Can. J. Neurol. Sci.* 9, 127–129

69. Urodynamic evaluation of 12 ataxic subjects: neurophysiopathologic considerations. Nardulli R, Monitillo V, Losavio E, Fiore P, Nicolardi G and Megna G. (1992) *Funct. Neurol.* 7, 223–225
70. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in Friedreich ataxia. Corben LA, Ho M, Copland J, Tai G, Delatycki MB. *Neurology.* 2013 Jul 2;81(1):46-51
71. Les lésions des racines, des ganglions rachidiens et des nerfs dans un cas de maladie de Friedreich. Dejerine J, Tommas A. 1907. *Rev Neurol* 15:41-54
72. Case of Friedreich's disease, with autopsy and systematic microscopical examination of the nervous system. Mott FW. *Arch Neurol Psychiatry.* London. 3:180-200
73. Histologic and teased-fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons. Dyck PJ, Gutrecht JA, Bastron JA, Karnes WE, Dale AJ. *Mayo Clin Proc.* 1968 Feb;43(2):81-123
74. Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst SM, Geschwind DH. *Arch Neurol.* 2005 Dec;62(12):1865-9
75. Very late-onset Friedreich ataxia despite large GAA triplet repeat expansions. Bidichandani SI, Garcia CA, Patel PI, Dimachkie MM. *Arch Neurol.* 2000;57(2):246-51
76. Very late-onset friedreich ataxia with laryngeal dystonia. Rota S, Marchina E, Todeschini A, Nanetti L, Rinaldi F, Vanotti A, Mariotti C, Padovani A, Filosto. *Case Rep Neurol.* 2014 Dec 12;6(3):287-90

77. Early onset cerebellar ataxia and preservation of tendon reflexes: clinical phenotypes associated with GAA trinucleotide repeat expanded and non-expanded genotypes. De Castro M, Cruz-Martínez A, Vilchez JJ, Sevilla T, Pineda M, Berciano J, Palau F. *J Peripher Nerv Syst.* 1999;4(1):58-62
78. Why do some Friedreich's ataxia patients retain tendon reflexes? A clinical, neurophysiological and molecular study. 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. *J Neurol.* 1999 May;246(5):353-7
79. Friedreich ataxia in Acadian families from Eastern Canada: clinical diversity with conserved haplotypes. Richter A., Poirier J., Mercier J., Julien D., Morgan K., Roy M., Gosselin F., Bouchard J.-P. and Melancon S. (1996) *Am. J. Med. Genet.* 64, 594–601
80. "Acadian" and "classical" forms of Friedreich ataxia are most probably caused by mutations at the same locus. Keats BJ, Ward LJ, Shaw J, Wickremasinghe A, Chamberlain S. *Am J Med Genet.* 1989 Jun;33(2):266-8
81. Early-onset ataxia with cardiomyopathy and retained tendon reflexes maps to the Friedreich's ataxia locus on chromosome 9q. Palau F, De Michele G, Vilchez JJ, Pandolfo M, Monrós E, Coccozza S, Smeyers P, Lopez-Arlandis J, Campanella G, Di Donato S, et al. *Ann Neurol.* 1995 Mar;37(3):359-62
82. Accuracy of clinical diagnostic criteria for Friedreich's ataxia. Filla A, De Michele G, Coppola G, Federico A, Vita G, Toscano A, Uncini A, Pisanelli P, Barone P, Scarano V, Perretti A, Santoro L, Monticelli A, Cavalcanti F, Caruso G, Coccozza S. *Mov Disord.* 2000 Nov;15(6):1255-8

83. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. Schulz J. B., Boesch S., B€urk K., D€urr A., Giunti P., Mariotti C., Pousset F., Sch€ols L., Vankan P. and Pandolfo M. (2009) *Nat. Rev. Neurol.* 5, 222–234
84. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. Lodi R, Hart PE, Rajagopalan B, et al. *Ann Neurol* 2001;49:590-6
85. Mitochondrial dysfunction in Friedreich's ataxia: From pathogenesis to treatment perspectives. Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JL, et al. *Free Radic Res* 2002;36:461-6
86. Idebenone: an emerging therapy for Friedreich ataxia. Thomas Meier, Gunnar Buyse. *J Neurol.* 2009 Mar;256 Suppl 1:25-30
87. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. Mariotti C, Solari A, Torta D, et al.; 2003. *Neurology* 60 (10),1676-1679
88. Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. Pineda M, Arpa J, Montero R, Aracil A, Domínguez F, Galván M, Mas A, Martorell L, Sierra C, Brandi N, García-Arumí E, Rissech M, Velasco D, Costa JA, Artuch R. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008 Nov;12(6):470-5
89. Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac, and biochemical monitoring. Buyse G, Mertens L, Di Salvo G, Matthijs I, Weidemann F, Eyskens B, Goossens W, Goemans N, Sutherland GR, Van Hove JL. *Neurology.* 2003 May 27;60(10):1679-81
90. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Munnich A, Rötig A, Rustin P. *Heart.* 2002 Apr;87(4):346-9

91. Effect on idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: A preliminary study. Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rotig A. *Lancet* 1999;354:477
92. Friedreich's ataxia: idebenone treatment in early stage patients. Artuch R, Aracil A, Mas A, et al. 2002. *Neuropediatrics* 33, 190–193
93. Development of potential iron chelators for the treatment of Friedreich's ataxia: ligands that mobilize mitochondrial iron. Richardson D, Mouralian C, Ponka P, et al. 2001. *Biochim. Biophys. Acta* 1536, 133–140
94. Iron dysregulation in Friedreich ataxia. Wilson R. 2006 *Semin. Pediatr. Neurol.* 13,166-175
95. Redistribution of accumulated cell iron: a modality of chelation with therapeutic implications. Sohn Y, Breuer W, Munnich A, et al. 2008. *Blood* 111, 1690–1699
96. Selective iron chelation in Friedreich ataxia: biologic and clinical implications. Boddaert N, Le Quan Sang K, Rötig A, et al.. 2007.*Blood* 110, 401–408
97. Deferiprone for the treatment of Friedreich's ataxia. Massimo Pandolfo and Laura Hausmann. *J. Neurochem.* 2013. 126 Suppl. 1, 142–146
98. HDAC inhibitors correct frataxin deficiency in a Friedreich ataxia mouse model. Rai M, Soragni E, Jenssen K, et al. 2008. *PLoS One.* 2008 Apr 9;3(4):e1958.
99. Two new pimelic diphenylamide HDAC inhibitors induce sustained frataxin upregulation in cells from Friedreich's ataxia patients and in a mouse model. Rai M, Soragni E, Chou CJ, et al. 2010. *PLoS One* 21, 5–8825

100. Histone deacetylase inhibitors reverse gene silencing in Friedreich's ataxia. Herman D, Jenssen K, Burnett R, et al. 2006. *Nat. Chem. Biol.* 2, 551–558
101. Recombinant human erythropoietin: effects on frataxin expression in vitro. Sturm B, Stupphann D, Kaun C, et al. 2005. *Eur. J. Clin. Invest.* 35, 711–717
102. Recombinant human erythropoietin increases frataxin protein expression without increasing mRNA expression. Acquaviva F, Castaldo I, Filla A, et al. 2008. *Cerebellum* 7, 360–365
103. Friedreich's ataxia: clinical pilot trial with recombinant human erythropoietin. Boesch S, Sturm B, Hering S, et al. 2007. *Ann. Neurol.* 62, 521–524
104. Neurological effects of recombinant human erythropoietin in Friedreich's ataxia: a clinical pilot trial. Boesch S, Sturm B, Hering S, et al. 2008. *Mov. Disord.* 23, 1940-1944
105. Carbamylated erythropoietin increases frataxin independent from the erythropoietin receptor. Sturm B, Helminger M, Steinkellner H. et al. 2010. *Eur. J. Clin. Invest.* 40, 561–565
106. PPAR-gamma agonist azelaoyl PAF increases frataxin protein and mRNA expression. New implications for the Friedreich's ataxia therapy. Marmolino D, Acquaviva F, Pinelli M, et al. 2009. *Cerebellum* 8, 98–103
107. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. Würstel Z, Puigserver P, Andersson U, et al. 1999. *Cell* 98, 115–124
108. A novel TAT-mitochondrial signal sequence fusion protein is processed, stays in mitochondria, and crosses the placenta. Del Gaizo V, Payne R, 2003. *Mol. Ther.* 7,720-730

109. Targeting proteins to mitochondria using TAT. Del Gaizo V, MacKenzie J, Payne R. 2003. *Mol. Genet. Metab.* 80, 170–180
110. Marked Variation in the cardiomyopathy associated with Friedreich's ataxia. DP Dutka, JE Donnelly, P Nihoyannopoulos, CM Oakley, DJ Nunez. *Heart* 1999
111. Impaired myocardial perfusion reserve and fibrosis in Friedreich ataxia: a mitochondrial cardiomyopathy with metabolic syndrome. Raman SV, Phatak K, Hoyle JC, Pennell ML, Mc Carthy B, Tran T, Prior TW, Olesik JW, Lutton A, Rankin C, Kissel JT, Al-Dahhak R. *Eur Heart J* 2011;32:561-567
112. Observations on the cardiovascular involvement in Friedrich's ataxia. James TN, Fisch C. *Am Heart J* 1963;66:164– 70
113. Permanent use of a ventricle assist device for dilated cardiomyopathy in Friedrich's ataxia. Yoda M, El-Banayosy A, Arusoglu L, et al. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:251-2
114. Cardiac involvement in Friedrich's ataxia: a clinical study of 75 patients. Child JS, Perloff JK, Bach PM, et al. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1370–8
115. Genética clínica e molecular das doenças neurológicas com mutações dinâmicas. Albano LMJ. São Paulo: Manole, 2000: 185p
116. Friedreich's ataxia: a neurocardiac disease. Hartman JM, Booth RW. *Am Heart J* 1960; 60: 716-20
117. Cardiac aspects of Friedreich's ataxia. Boyer SH, Chisholm AW, McKusick VA. *Circulation* 1962; 25: 493-505
118. Heart disease in Friedreich's ataxia: clinical studies and review of the literature (Part I). Heck AF. *Neurology* 1963; 13: 587-95

119. Feasibility of implantable cardioverter defibrillator treatment in five patients with familial Friedreich's ataxia a case series. Coskun KO, Popov AF, Schmitto JD, Coskun ST, Brandes I, Zenker D, Melnychenko I, Schoendube FA, Ruschewski W. *Artif Organs*. 2010 Nov;34(11):1061-5
120. Deficit of in vivo mitochondrial ATP production in patients with Friedreich ataxia. Raffaele Lodi, J. Mark Cooper, Jane L. Bradley, David Manners, Peter Styles, Doris J. Taylor, and Anthony H. V. Schapira. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Sep 28;96(20):11492-5
121. Cardiac energetics correlates to myocardial hypertrophy in Friedreich's ataxia. Bunse M, Bit-Avrágim N, Riefflin A, Perrot A, Schmidt O, Kreuz FR, Dietz R, Jung WI, Osterziel KJ. *Ann Neurol*. 2003 Jan;53(1):121-3
122. Cardiac energetics are abnormal in Friedreich ataxia patients in the absence of cardiac dysfunction and hypertrophy: an in vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. Lodi R, Rajagopalan B, Blamire AM, Cooper JM, Davies CH, Bradley JL, Styles P, Schapira AH. *Cardiovasc Res*. 2001 Oct;52(1):111-9
123. Idebenone delays the onset of cardiac functional alteration without correction of Fe-S enzymes deficit in a mouse model for Friedreich ataxia. Seznec H, Simon D, Monassier L, Criqui-Filipe P, Gansmuller A, Rustin P, Koenig M, Puccio H. *Hum Mol Genet*. 2004 May 15;13(10):1017-24
124. Sudden cardiac death in a case of spinocerebellar ataxia (Friedrich-like phenotype). Fineschi V, Panarese F, Zeppa P, et al. *Int J Cardiol* 2006;106:424-5

125. Friedrich's ataxia: cardiac evaluation of 25 patients with clinical diagnosis and literature review. Albano LM, Nishioka SA, Moysés RL, Wagenführ J, Bertola D, Sugayama SM, Chong AK. *Arq Bras Cardiol.* 2002 May;78(5):444-51
126. Acute myocardial infarction and Friedrich's ataxia. Sharma AK, Kiyokawa M, Kim ET, Lee DT, Kasuya R. *Hawaii Med J* 2002;61:199–201
127. The heart in Friedreich's ataxia. Pentland B, Fox KAA. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1983; 46: 1138-42
128. Hypertrophic cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: symmetric or asymmetric? Pasternac A, Król, R, Petitclerc R, Harvey C, Andermann E, Barbeau A. *Can J Neurol Sci* 1980; 7: 379-82
129. Study of fatal cases of Friedreich's ataxia. Hewer RL. *Br Med J* 1968b; 3:649-52
130. The electrocardiogram in Friedreich disease. Evans W, Wright G. *Br Heart J.* 1942; 4:91-9
131. The heart in Friedreich's ataxia. Flipse ME, Dry TJ, Woltman HW. *Minnesota Med* 1950; 33: 1000-03
132. Non invasive assesment of systolic and diastolic function in 50 patients with Friedreich's ataxia. Giunta A, Maione S, Biagini R, Filla A, De Michele G, Campanella G. *Cardiology* 1988; 75: 321-7
133. Friedreich's ataxia in the south of Italy: a clinical and biochemical survey of 23 patients. Campanella G, Filla A, De Falco F, Mansi D, Durivage A, Barbeau A. *Can J Neurol Sci* 1980; 7: 351-7

134. Caratteristiche anatomo-cliniche ed ecocardiografiche della cardiopatia in corso di atassia di Friedreich: descrizione di un caso clinico. Pellicelli AM, Borgia C, Ferranti E, et al. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 47-51
135. Structural interpretation of the mutations in the beta-cardiac myosin that have been implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy. Rayment I, Holden HM, Sellers JR, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:3864–8
136. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. *N Engl J Med* 1995;332: 1058–64
137. Familial hypertrophic cardiomyopathy: a genetic model of cardiac hypertrophy. Watkins H, Seidman JG, Seidman CE. *Hum Mol Genet* 1995;4:1721–7
138. The management of hypertrophic cardiomyopathy. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. *N Engl J Med* 1997;336:775–85
139. Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. Ribari P, Pousset F, Tanguy ML, Rivaud-Pechoux S, Le Ber I, Gasparini F et al. *Arch Neurol* 2007;64:558
140. Recurrent ventricular tachycardia in patient with Friedreich's ataxia in the absence of clinical myocardial disease. Asaad N, El-Menyar A, Al Suwaidi J. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:109–12
141. Noninvasive assessment of systolic and diastolic function in 50 patients with Friedreich's ataxia. Giunta A, Maione S, Biagini R, Filla A, De Michele G, Campanella G. *Cardiology* 1988;75:321–327

142. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. Dutka DP, Donnelly JE, Palka P, Lange A, Nunez DJ, Nihoyannopoulos P. *Circulation* 2000;102:1276–1282
143. Analysis of echocardiograms in a large heterogeneous cohort of patients with Friedreich ataxia. Regner SR1, Lagedrost SJ, Plappert T, Paulsen EK, Friedman LS, Snyder ML, Perlman SL, Mathews KD, Wilmot GR, Schadt KA, Sutton MS, Lynch DR. *Am J Cardiol.* 2012 Feb 1;109(3):401-5
144. Normal left ventricular ejection fraction and mass but subclinical myocardial dysfunction in patients with Friedreich's ataxia. Dedobbeleer C, Rai M, Donal E, Pandolfo M, Unger P. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012 Apr;13(4):346-52
145. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. *J. Neurol. Sci.* 1997
146. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. *Neurology* 2006

147. Annual Change in Friedreich's Ataxia evaluated by the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) in independent of Disease Severity. C.Marelli, J. Figoni, P. Charles, M. Anheim, M. Tchikviladze, C.M.Vincitorio, S. Tezenas, du Montcel, A. Brice, J.L. Golmard, A. Durr. *Movement Disorder*-2011
148. Quantification of the myocardial response to low-dose dobutamine using tissue Doppler echocardiographic measures of velocity and velocity gradient. Gorcsan J, Deswal A, Mankad S, et al. *Am J Cardiol*. 1998;81: 615– 623
149. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging. Fleming AD, Xia X, McDicken WN, et al. *Br J Radiol*. 1994;67:679 – 688
150. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. Palka P, Lange A, Fleming AD, et al. *Eur Heart J*. 1996;17:940 –950
151. Usefulness of myocardial velocity gradient derived from two-dimensional tissue Doppler imaging as an indicator of regional myocardial contraction independent of translational motion assessed in atrial septal defect. Uematsu M, Nakatani S, Yamagishi M, et al. *Am J Cardiol*. 1997;79: 237–241
152. A competitive deletion mutant quantitative PCR assay for angiotensin-converting enzyme mRNA in smooth muscle cells. Lanzillo JJ, Kong XJ, Fanburg BL. *PCR Methods Appl*. 1994;4:167–171
153. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two-dimensional tissue Doppler imaging technique. Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, et al. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:217–223

154. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, et al. *J Am Soc Echocardiogr* 28: (2015) 1-39.e14
155. Should we be evaluating the ventricle or the myocardium? Advances in tissue characterization. Marwick TH. *J Am Soc Echocardiogr* 17: (2004) 168-172
156. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:717–724
157. Quantitative Doppler tissue imaging of the left ventricular myocardium: validation in normal subjects. Donovan CL, Armstrong WF, Bach DS. *Am Heart J*. 1995;130:100-104
158. Doppler tissue imaging: myocardial wall motion velocities in normal subjects. Palka P, Lange A, Fleming AD, et al. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995;8:659 – 668
159. Doppler myocardial imaging vs B-mode grey-scale imaging: a comparative in vitro and in vivo study into their relative efficacy in endocardial boundary detection. Lange A, Palka P, Caso P, et al. *Ultrasound Med Biol*. 1997;23:69 –75
160. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echo- cardiography. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:726 –30
161. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. Bellavia D, Abraham TP, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Dispenzieri A, Oh JK et al. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1194 –202

162. Doin' the twist: new tools for an old concept of myocardial function. Burns AT, McDonald IG, Thomas JD, Macisaac A, Prior D. *Heart* 2008;94:978 – 83
163. Left ventricular torsion: an expanding role in the analysis of myocardial dysfunction. Ru"ssel IK, Go"tte MJ, Bronzwaer JG, Knaapen P, Paulus WJ, van Rossum AC. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:648-55
164. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70
165. Quantification of regional right and left ventricular function by ultrasonic strain rate and strain indexes in Friedreich's ataxia. Weidemann F, Eyskens B, Mertens L, Di Salvo G, Strotmann J, Buyse G et al. *Am J Cardiol* 2003;91:622-6
166. Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. Isnard R, Kalotka H, D"urr A, Coss"e M, Schmitt M, Pousset F, Thomas D, Brice A, Koenig M, Komajda M. *Circulation*. 1997 May 6;95(9):2247-9
167. Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia; R"otig A, de Lonlay P, Chretien D, Foury F, Koenig M, Sidi D, Munnich A, Rustin P; *Nat Genet*. 1997;17(2):215
168. Reduction of beta-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. Bohm M, Beuckelmann D, Brown L, Feiler G, Lorenz B, Na"bauer M, Kemkes B, Erdmann E (1988). *Eur Heart J* 9:844-852

169. MIBG imaging. Patel AD, Iskandrian AE. *J Nucl Cardiol*. 2002 Jan-Feb;9(1):75-94
170. Prognostic value of myocardial MIBG scintigraphy findings in patients with cardiomyopathy--importance of background correction for quantification of MIBG activity. Imamura Y, Fukuyama T. *Ann Nucl Med*. 2002 Sep;16(6):387-93
171. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, Del Bo A, Sala C, Bolla GB, Pozzi M. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3206-11
172. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):940-52
173. Prognostic value of myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL. *Eur Heart J*. 2008. May;29(9):1147-59
174. Adrenergic activation in heart failure: blockade or rebalance? Emdin M, Vergaro G, Giannoni A, Passino C. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010 Mar;11(3):229-32
175. Receptor systems affecting force of contraction in the human heart and their alterations in chronic heart failure. Brodde OE, Hillemann S, Kunde K, Vogelsang M, Zerkowski HR (1992). *J Heart Lung Transplant* 11:S164–S174
176. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB. *N Engl J Med*. 1982 Jul 22;307(4):205-11

177. Ventricular arrhythmias during the first year after acute myocardial infarction: influence of long-term treatment with metoprolol. Olsson G, Rehnqvist N. *Circulation*. 1984 Jun;69(6):1129-34
178. Beneficial effects of metoprolol treatment in congestive heart failure. Reversal of sympathetic-induced alterations of immunologic function. Maisel AS. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1774-80
179. I-123 MIBG cardiac scintigraphy and autonomic test evaluation in multiple sclerosis patients. Lorberboym M, Lampl Y, Nikolov G, Sadeh M, Gilad R. *J Neurol*. 2008 Feb;255(2):211-6
180. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging can predict future cardiac events in Japanese patients with Parkinson's disease. Kinbara T, Hayano T, Otani N, Furutani Y, Tanaka S. *Ann Nucl Med*. 2013 Feb;27(2):123-31
181. Cardiac sympathetic function in the patients with amyotrophic lateral sclerosis: analysis using cardiac [123I] MIBG scintigraphy. Tanaka Y, Yamada M, Koumura A, Sakurai T, Hayashi Y, Kimura A, Hozumi I, Inuzuka T. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2380-6
182. PET imaging of the autonomic myocardial function: methods and interpretation. Walter Noordzij, Riemer H. J. A. Slart. *Clin Transl Imaging* (2015) 3:365–372
183. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView MyocardialImaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, Agostini D, Weiland F, Chandna H, Narula J, ADMIRE-HF Investigators. (2010) *J Am Coll Cardiol* 55:2212–2221

184. Causes of death in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. Investigators AVID (1999). *J Am Coll Cardiol* 34:1552–1559
185. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators (2005). *N Engl J Med* 352:225–237
186. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Trial Multicenter Automatic Defibrillator Implantation, Investigators II (2002). *N Engl J Med* 346:877–883
187. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of

Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006 Sep 5;114(10):e385-484

188. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2013 Jan 22;127(3):e283-352