

# Atassia di Friedreich: aspetti diagnostici, clinici e assistenziali

CATERINA MARIOTTI<sup>1</sup>, FRANCESCO SACCÀ<sup>2</sup>, FILIPPO MARIA SANTORELLI<sup>3</sup>, GESSICA VASCO<sup>4</sup>, ANTONIO CITTADINI<sup>5</sup>

<sup>1</sup>SS Genetica medica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze e scienze riproduttive ed odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli "Federico II"; <sup>3</sup>UO Medicina molecolare, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa; <sup>4</sup>UO Neuroriabilitazione pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II".

Pervenuto il 25 febbraio 2025. Accettato il 28 febbraio 2025.

**Riassunto.** L'atassia di Friedreich (AF) è una delle forme più comuni di atassia ereditaria autosomica recessiva, causata nella maggior parte dei casi dall'espansione della triplicata GAA nel primo introne del gene *FXN* che codifica per la proteina frataxina. La presenza dell'alterazione genetica è responsabile della carenza di questa proteina, essenziale per la corretta funzionalità mitocondriale. La malattia, caratterizzata da manifestazioni multisistemiche debilitanti, tra cui atassia progressiva, cardiomiopatia ipertrofica e diabete, rappresenta una sfida significativa per la diagnosi e la gestione clinica. La rassegna esplora i meccanismi patogenetici, il fenotipo clinico e le attuali possibilità diagnostiche e strategie di trattamento, sottolineando l'importanza di approcci multidisciplinari per migliorare la gestione e la qualità di vita dei pazienti. Inoltre, si discutono le metriche di valutazione attuali e il ruolo dei caregiver, evidenziando la necessità di ulteriori studi e iniziative di sensibilizzazione per affrontare le numerose sfide cliniche e sociali associate a questa patologia rara.

**Parole chiave.** Atassia di Friedreich, diagnosi genetica, frataxina, malattie rare, multidisciplinarietà.

*Friedreich's ataxia: diagnostic, clinical, and care aspects.*

**Summary:** Friedreich's ataxia (FA) is one of the most common forms of autosomal recessive hereditary ataxia, caused by the pathological GAA expansion in the *FXN* gene, leading to frataxin deficiency. FA is characterized by debilitating multisystemic manifestations, including progressive ataxia, hypertrophic cardiomyopathy, and diabetes, and it poses significant challenges in diagnosis and clinical management. This review explores clinical phenotypes, current diagnostic tools, treatment strategies, and the pathophysiological mechanisms, emphasizing the importance of multidisciplinary approaches to improving patients' quality of life. Additionally, it discusses the limitations of existing assessment metrics and the role of caregivers, highlighting the need for further research and awareness initiatives to address the numerous clinical and social challenges associated with this rare disease.

**Key words.** Frataxin, Friedreich's ataxia, genetic diagnosis, multidisciplinarity, rare diseases.

## Introduzione

L'atassia di Friedreich (AF) è una malattia autosomica recessiva causata da una mutazione del gene *FXN* codificante la proteina frataxina. Questa forma rappresenta il 50% di tutte le atassie ereditarie, con una prevalenza stimata di circa 1 individuo di discendenza caucasica affetto ogni 29.000-50.000<sup>1,2</sup>. Questa malattia rara prende il nome da Nicolaus Friedreich, patologo e neurologo di Heidelberg (Germania) che per primo la descrisse nella seconda metà del XIX secolo. È una condizione multisistemica gravemente debilitante, caratterizzata da segni sia neurologici che non neurologici ed è associata a un impatto significativo sulla qualità di vita di chi ne è affetto<sup>2</sup>. In Italia la prevalenza stimata di diagnosi clinica di AF, basata su 7 studi, varia da 0,99 a 2,1/100.000<sup>3</sup>. Lo studio più recente è stato condotto da Romano e colleghi sulla popolazione laziale, e ha dimostrato una prevalenza grezza totale rispettivamente di 1,07 ogni 100.000 abitanti (intervallo di confidenza [IC] 95% 0,81-1,37),

con una differenza nei maschi e nelle femmine pari a  $0,81 \times 10^{-5}$  (IC 95% 0,54-1,22) e  $1,32 \times 10^{-5}$  (IC 95% 0,97-1,79)<sup>4</sup>. A causa della sua rarità, l'AF rappresenta ancora oggi una condizione negletta: la patologia è spesso diagnosticata con anni di ritardo rispetto alla comparsa dei primi sintomi e il ritardo diagnostico impatta sulla presa in carico multidisciplinare. Anche per cercare di ovviare a questa situazione negli ultimi dieci anni sono stati prodotti, con i limiti relativi al contesto delle malattie rare (scarsità di evidenze disponibili, bassa qualità degli studi, incoerenza nelle metriche utilizzate per la valutazione degli esiti), dei documenti che hanno tentato di fornire raccomandazioni evidence-based per la gestione clinica di questi pazienti. In particolare, 39 esperti internazionali hanno redatto nel 2014 le prime linee guida sull'AF, con 142 raccomandazioni prodotte secondo i criteri sviluppati dal National health and medical research council australiano<sup>5</sup>. Nel 2022, tale documento è stato aggiornato e ampliato, utilizzando un adattamento del sistema GRADE (Grading of recommendations assessment and evaluation) per le malattie rare<sup>6,7</sup>. La

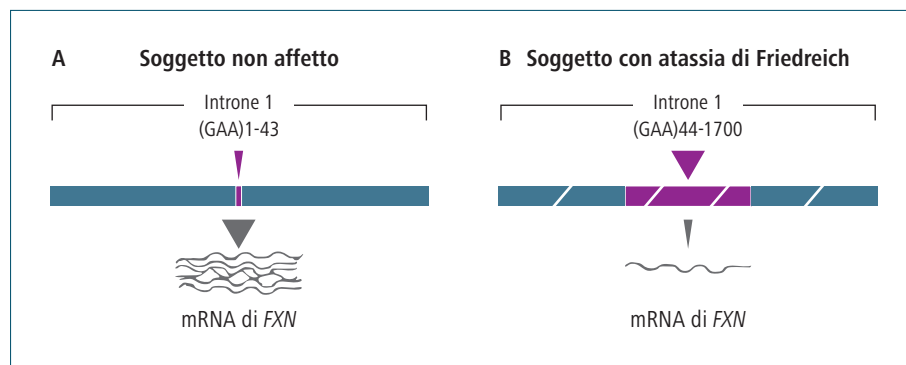
gestione clinica e assistenziale dei pazienti affetti da AF è tuttavia ancora caratterizzata da sfide irrisolte. È quindi fondamentale mettere in atto progetti di *disease awareness* finalizzati a favorire una maggiore consapevolezza di questa patologia nella comunità medico-scientifica.

### Meccanismo fisiopatologico

L'atassia (dal greco ἀταξία) è un segno neurologico che indica mancanza di coordinazione nel movimento di diversi muscoli del corpo. Se nella maggior parte dei casi tale manifestazione clinica è legata a disfunzioni a livello del cervelletto e delle sue connessioni neurologiche, in altri casi può essere la conseguenza di altre disfunzioni a livello, ad esempio, delle vie sensitive propriocettive o del vestibolo e dei suoi nuclei. Le cause che possono portare a queste disfunzioni possono essere diverse. Si parla di atassie acquisite quando questi disturbi compaiono come conseguenza di un'altra entità patologica come la sclerosi multipla, un tumore cerebrale o una carenza alimentare, mentre si parla di atassie ereditarie quando l'anomalia alla base della disfunzione è di tipo genetico. Queste ultime costituiscono un gruppo molto numeroso ed eterogeneo di patologie, le quali vengono classificate in base al tipo di trasmissione ereditaria: per via autosomica dominante, in cui è sufficiente un solo genitore portatore della mutazione per trasmettere la patologia alla progenie, o autosomica recessiva, in cui la trasmissione della mutazione alla progenie avviene soltanto se entrambi i genitori sono portatori sani della stessa<sup>8</sup>. L'AF è la più frequente tra le forme di atassia autosomica recessiva, caratterizzata da un rischio di trasmissione alla progenie pari a circa il 25%. Nel 1996 un gruppo di studio internazionale guidato dall'italiano Massimo Pandolfo ha dimostrato che la patologia è causata generalmente da un'unica mutazione: l'espansione di una tripletta GAA ripetuta nel primo introne del gene *FXN* che codifica per la proteina frataxina<sup>9</sup>. Nello specifico, mentre negli individui sani le ripetizioni

GAA nei cromosomi sono costituite da un massimo di circa 30 triplette, negli individui con AF la lunghezza della ripetizione GAA espansa in *FXN* varia da 44 a 1700 triplette (comunemente tra le 600 e le 1200)<sup>10-12</sup> (Figura 1). I portatori eterozigoti della mutazione sono clinicamente sani mentre quelli omozigoti sviluppano la malattia<sup>13</sup>. La distribuzione di tali anomalie genetiche a livello globale determina quindi i pattern di prevalenza dell'AF, estremamente rara in Africa sub-sahariana e Asia orientale e presente invece in Europa, Medio Oriente, Africa settentrionale e India<sup>2</sup>.

La mutazione a livello del gene *FXN* causa una riduzione sostanziale dell'espressione della frataxina, la cui carenza può determinare una serie di disturbi metabolici, che includono stress ossidativo, deficit di cluster ferro-zolfo e difetti nella sintesi dell'eme, nel metabolismo degli aminoacidi solforati e dell'energia, nella risposta allo stress e nella funzione mitocondriale<sup>14</sup>. I livelli residui di frataxina variano a seconda della lunghezza dell'espansione e del tipo di cellula, andando a impattare sulla gravità del fenotipo. La quantità di frataxina prodotta appare inversamente correlata alla lunghezza dell'espansione della ripetizione di GAA dell'allele più piccolo (denominato GAA1): maggiore è il numero di ripetizioni, minore è il livello di frataxina prodotta<sup>15</sup>. È stata poi stabilita una correlazione tra la dimensione della ripetizione GAA e l'età di insorgenza, il tasso di progressione, la presenza di cardiomiopatia e diabete ed altre manifestazioni indicative di una degenerazione più diffusa come l'atrofia ottica e la perdita dell'udito<sup>16,17</sup>. Le differenze nell'espansione GAA, tuttavia, rappresentano solo circa il 50% della variabilità nell'età di insorgenza, indicando che anche altri fattori influenzano il fenotipo<sup>13</sup>. Inoltre, sebbene l'espansione patologica delle triplette GAA su entrambi gli alleli sia presente in circa il 96-98% dei casi, esiste una porzione minoritaria di pazienti (2-4%) che sono eterozigoti composti per un'espansione patologica delle triplette GAA e una mutazione puntiforme (missenso, nonsense o nel sito di splicing) o, più raramente, una delezione multi-esone che coinvolge una grande porzione del gene<sup>9</sup>. Gli individui affetti da queste mutazioni hanno



**Figura 1.** Primo introne del gene *FXN*, che codifica per la proteina frataxina, in soggetti non affetti e affetti da atassia di Friedreich.

in genere un fenotipo clinico sovrapponibile a quello tipico, sebbene alcuni fenotipi atipici siano stati collegati a specifiche mutazioni puntiformi di *FXN1*<sup>3</sup>.

Nella patogenesi dell'AF ha un ruolo fondamentale la via di Nrf2 (il fattore di trascrizione nucleare eritroide-2). La compromissione del pathway antiossidante di Nrf2, che si osserva in presenza di deficit di fratassina, rende infatti le cellule particolarmente sensibili all'insulto ossidativo, con morte cellulare per ferroptosi. Nrf2 è un fattore di trascrizione che mantiene l'omeostasi redox, controbilancia la produzione di specie reattive dell'ossigeno e influenza molti aspetti del metabolismo intermedio e della funzione mitocondriale<sup>18,19</sup>. È normalmente presente nel citosol, legato alla proteina Keap1 che lo mantiene inattivo; in condizioni di stress ossidativo, si dissocia da Keap1 e trasloca nel nucleo, dove induce l'espressione di molti geni antiossidanti legandosi alle sequenze ARE, gli elementi di risposta antiossidante. Attraverso questi eventi, Nrf2 aumenta la produzione di molecole, come NADPH e GSH, che agiscono come tamponi redox nei neuroni e in altre cellule neutralizzando le specie reattive dell'ossigeno. Nelle cellule con atassia la via di segnalazione Nrf2 è alterata: oltre a una minor espressione di Nrf2, in condizione di stress ossidativo, derivante dalla carenza di fratassina, Nrf2 non riuscendo a traslocare nel nucleo non è capace di attivare l'espressione di antiossidanti endogeni. L'interruzione della via di segnalazione di Nrf2 è stata proposta come meccanismo alla base dell'aumentata sensibilità all'ossidazione delle cellule con deficit di fratassina<sup>20-24</sup>. In effetti, è stato dimostrato in colture di diverse tipologie cellulari, comprese quelle di origine neuronale, che il silenziamento dell'espressione del gene della fratassina mediante interferenza con RNA sopprime l'espressione e l'attività di Nrf2. Questo effetto diretto suggerisce che, quando i livelli di fratassina sono insufficienti, la soppressione di Nrf2 sia un evento che si verifica precocemente<sup>24-26</sup>.

### Caratteristiche cliniche

L'età tipica di insorgenza dell'AF è in genere intorno alla pubertà, tra la fine della prima e l'inizio della seconda decade di vita, anche se esistono varianti, meno frequenti, ad esordio tardivo, dopo i 25 anni di età, e molto tardivo, dopo i 40 anni di età<sup>2,13,27</sup>. Significativamente, alcuni sintomi non neurologici – come la scoliosi e il piede cavo – possono precedere i sintomi neurologici di diversi anni. Si stima che i sintomi neurologici siano la prima manifestazione della patologia nell'85% circa dei casi. Nei restanti, invece, il primo indizio della presenza di un'AF può essere di natura non neurologica, come la scoliosi o il riscontro di una cardiopatia ipertrofica<sup>28</sup>. Inoltre, i primi sintomi neurologici possono essere subdoli e spesso non vengono

identificati da subito come patologici. I pazienti cominciano a manifestare un disturbo dell'equilibrio e della coordinazione, mostrando una generale goffaggine e una difficoltà a compiere movimenti più fini e articolati. Nello specifico, l'atassia del tronco provoca oscillazioni e l'andatura diventa a base allargata, con frequenti perdite di equilibrio, mentre l'atassia degli arti causa una crescente debolezza, prima a livello prossimale e poi generalizzata, e progressive difficoltà nelle attività che richiedono destrezza e precisione come scrivere, vestirsi e maneggiare utensili<sup>13</sup>. Sebbene all'inizio della malattia siano frequenti dei periodi di stabilità, l'andamento dell'atassia è in generale progressivo e incessante: in media a 10-15 anni dall'esordio i pazienti perdono la capacità di camminare, stare in piedi e infine sedersi senza supporto<sup>29</sup>. Inoltre, i pazienti manifestano spesso disabilità uditiva, perdita della vista, disfagia e disartria.

Trattandosi di una patologia multi-sistemica si riscontrano però anche manifestazioni a livello di altri organi.

### MANIFESTAZIONI CARDIACHE

Il coinvolgimento cardiaco si osserva nella maggior parte dei pazienti, spesso nella forma di una cardiopatia ipertrofica. Quasi tutte le persone con AF presentano un certo grado di anomalie cardiache all'elettrocardiogramma o all'ecocardiogramma. Tuttavia, la presenza di malattia cardiaca significativa è quasi sempre limitata ai pazienti con esordio della malattia prima dei 18 anni di età, che presentano anomalie genetiche più gravi<sup>30</sup>. Questa malattia può essere grave e contribuire in modo sostanziale alla disabilità e causare scompenso cardiaco e morte prematura, in particolare nei casi ad esordio precoce<sup>31</sup>. Si stima che le complicanze cardiache rappresentino la causa di decesso in circa il 60% delle persone con AF<sup>30,32</sup>.

### MANIFESTAZIONI ENDOCRINE

Dato il ruolo essenziale della fratassina per la funzionalità mitocondriale, i pazienti con AF sono a rischio di sviluppare il diabete. Infatti, difetti mitocondriali a livello delle cellule  $\beta$  pancreatiche e dei tessuti bersaglio dell'insulina possono innescare lo sviluppo di questa condizione<sup>31</sup>. Si stima che il 10-30% dei pazienti con AF sviluppi diabete e il 30% presenti alterata tolleranza al glucosio<sup>33,34</sup>.

### MANIFESTAZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE

Nei pazienti con AF è molto elevata la prevalenza di deformità del piede e scoliosi. Ben oltre il 90% dei pa-

zienti con AF precoce o tipica (determinata dall'età di esordio) sviluppa una scoliosi da moderata a grave, mentre nei pazienti con esordio tardivo (>14 anni) la prevalenza è assente o significativamente inferiore<sup>35,36</sup>. La diagnosi di scoliosi avviene durante l'esordio dell'atassia e, in rari casi, anche prima. La progressione più significativa si verifica durante la fase di crescita e la pubertà, rendendo necessario l'intervento chirurgico in oltre il 50% dei pazienti appartenenti al sottogruppo più grave<sup>36</sup>. Nello specifico, i pazienti con questa caratteristica possono presentare una curva ipercifotica grave e progressiva (>60°), che si manifesta in genere prima dei 10 anni di età, o una curva meno grave e non progressiva (>40°), che tende a presentarsi durante o dopo la pubertà<sup>2</sup>. Le deformità del piede sono comuni e sono presenti nel 55-90% dei casi. Possono verificarsi sia *pes cavus* sia *talipes equinovarus*, singolarmente o in associazione<sup>37,38</sup>. In generale, dopo l'esordio il decorso è lentamente progressivo, anche se influenzato sia dal tipo di mutazione causativa che dall'età di insorgenza. In linea generale l'aspettativa di vita è ridotta a una media tra 40 e 50 anni, anche se alcuni pazienti possono sopravvivere fino alla sesta, settima o addirittura ottava decade di vita<sup>2</sup>.

## Diagnosi

La gestione clinica delle malattie rare rappresenta una sfida per la comunità medica, a partire dal riconoscimento dei sintomi e la formulazione di un sospetto diagnostico. Un rapporto del 2019 della Global rare disease commission ha mostrato che il tempo medio per la diagnosi nelle malattie orfane è stimato in circa 5 anni<sup>39</sup>. Non fa eccezione l'AF che, anche in seguito alla scoperta nel 1996 della mutazione genetica causativa e la disponibilità di un test genetico, continua a essere gravata da un ritardo diagnostico. Uno studio condotto su 611 pazienti ha messo in evidenza un tempo medio alla diagnosi di 3 anni - 4 anni prima del 1996, 2 anni dopo il 1996 - con delle differenze significative nel tempo medio alla diagnosi a seconda dell'età di insorgenza e della sintomatologia iniziale<sup>28</sup>. Considerando l'intera coorte (esordio tipico e atipico) il tempo alla diagnosi è risultato di 4,5 anni nei pazienti con esordio neurologico e di 6,7 anni nei pazienti con esordio non neurologico mentre considerando la coorte dei pazienti con esordio tipico il tempo alla diagnosi è risultato di 4,1 anni nei pazienti con esordio neurologico e di 6,5 anni nei pazienti con esordio non neurologico. Da qui l'importanza di conoscere e saper cogliere i sintomi e i segni indicativi della possibile presenza di un'AF, così da poter formulare un sospetto diagnostico in tempi rapidi. Schulz e colleghi riportano che, informazioni importanti possono giungere da un esame neurologico comple-

to volto a valutare la deambulazione e la capacità di stare in piedi, la debolezza e l'atrofia muscolare, l'ipoacusia, i disturbi sfinterici, le difficoltà di deglutizione, i riflessi tendinei e i disturbi visivi<sup>2</sup>. La perdita dei riflessi tendinei negli arti inferiori è tipica, anche se in una porzione minoritaria di pazienti, in particolare quelli con esordio tardivo della malattia, nei quali i riflessi sono presenti e talvolta persino esagerati e si può anche osservare spasticità. Da un punto di vista oculomotorio è tipica la presenza di fissazione instabile con scosse a onda quadra e sono comuni movimenti di inseguimento lento anormali e saccadi dismetriche. Il nistagmo evocato dallo sguardo si verifica invece in un terzo dei casi, ma senza oftalmoparesi<sup>2</sup>. La perdita del senso di posizione e vibrazione, caratteristica invariabile dell'AF, potrebbe non essere evidente all'esordio della malattia, così come la percezione del tatto leggero, del dolore e della temperatura, inizialmente normale ma progressivamente ridotta con il progredire della malattia.

Il coinvolgimento piramidale causa risposte plantari in estensione (segno di Babinski) e debolezza progressiva che diventa grave solo nelle fasi avanzate della malattia. L'atassia e i disturbi dell'equilibrio sembrano essere i principali fattori che limitano la mobilità, poiché la forza muscolare è in genere relativamente ben conservata. Molti pazienti lamentano spasmi agli arti inferiori, che si verificano principalmente durante la notte e in modo particolare nelle fasi in cui la deambulazione diventa gravemente compromessa. Infatti, l'età media dall'esordio dei sintomi alla dipendenza dalla sedia a rotelle è di circa 15,5 anni (con un intervallo da 3 a 44 anni)<sup>37</sup>.

Infine, il frequente coinvolgimento dei nervi cranici, del cervelletto e del tronco encefalico richiede test regolari per evidenziare la presenza di compromissione dei movimenti oculari, difetti del campo visivo, deficit di acuità, perdita dell'udito, disartria e disfagia<sup>2,28,40,41</sup>.

Per ottenere la conferma diagnostica della FA è possibile ricorrere, da circa trent'anni, all'impiego di test genetici. La Triplet repeat primed - Polymerase chain reaction (TP-PCR) o le tecniche di Southern blotting vengono utilizzate per rilevare direttamente l'espansione GAA nel primo introne del gene *FXN*, caratteristica della AF<sup>9</sup>. In particolare, la diagnosi viene stabilita dal riscontro di ripetizioni GAA espanse (GAA>66) in entrambe le copie del gene *FXN*.

La TP-PCR è una metodica diffusa e relativamente rapida, ma non permette di differenziare se i livelli dell'espansione patologica del gene *FXN* occorrono su entrambi gli alleli o soltanto in eterozigosi<sup>42</sup>. Per differenziare tra soggetti eterozigoti, portatori della mutazione ma non affetti dalla patologia, e soggetti omozigoti, portatori della mutazione e affetti dalla patologia, è quindi necessario ricorrere ad altre metodiche. Generalmente si fa ricorso alla cosiddetta

long range PCR, che permette un'amplificazione di tratti di DNA e la misurazione precisa del numero di triplette GAA<sup>43</sup>. In casi più rari per identificare una seconda mutazione in pazienti con un solo allele GAA espanso è necessario ricorrere ad altre metodiche, come il sequenziamento Sanger per la ricerca di mutazioni puntiformi e la metodica di MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) per la ricerca di delezioni o duplicazioni del gene *FXN*<sup>44</sup>. I pazienti con conferma molecolare devono essere sottoposti ad un follow-up completo che includa una valutazione neurologica periodica, un'elettroencefalogramma, risonanza magnetica, un'elettrocardiografia, un'ecocardiografia e altre valutazioni cardiologiche, un esame oftalmologico ed esami ematologici selezionati, tra cui emocromo con formula leucocitaria e concentrazioni di emoglobina, glucosio ed elettroliti<sup>2</sup>. Per quanto riguarda i test neurofisiologici, a causa del coinvolgimento sia del sistema nervoso periferico che di quello centrale, i risultati sono comunemente definiti "anomali". Gli studi di conduzione nervosa sensoriale producono costantemente neuropatia assonale sensoriale con potenziali d'azione del nervo sensoriale ridotti o assenti e anche le velocità di conduzione sensoriale possono essere parzialmente compromesse<sup>45,46</sup>. Le scansioni di risonanza magnetica sagittali e assiali mostrano invece un assottigliamento del midollo spinale cervicale e, in alcuni casi, anomalie del segnale nelle colonne posteriori e laterali<sup>47</sup>. L'atrofia cerebellare non è solitamente evidente con esami di tomografia computerizzata o risonanza magnetica, a esclusione di alcuni casi gravi e avanzati. Tuttavia, utilizzando tecniche di Voxel-based morphometry è stato dimostrato che l'analisi quantitativa dell'anisotropia frazionaria e della diffusività media sull'intero cervello può mostrare degenerazione dei tratti della sostanza bianca del tronco encefalico e cerebellare<sup>48</sup>. In generale, la risonanza magnetica cerebrale può essere utile in termini di diagnosi differenziale per dimostrare l'assenza di atrofia cerebellare, presente invece in altre forme di atassia ereditaria<sup>2</sup>. Quello della diagnosi differenziale è un tema rilevante nell'ambito della FA. Sono infatti diverse le patologie che possono causare un'atassia progressiva caratterizzata da esordio precoce e decorso cronico, come l'atassia con deficit di vitamina E, l'atassia con aprassia oculomotoria tipo 1, l'atassia con aprassia oculomotoria tipo 2 e l'atassia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay. In questi casi è possibile distinguere i pazienti affetti da FA attraverso l'impiego di test genetici avanzati come l'analisi di pannelli genici con metodiche NGS (*next generation sequencing*). Un'anamnesi clinica ed ulteriori esami possono poi essere necessari ai fini di una corretta diagnosi differenziale con patologie con caratteristiche parzialmente sovrapponibili. La risonanza magnetica può rilevare, ad esempio, tumori della fossa cranica posteriore e malforma-

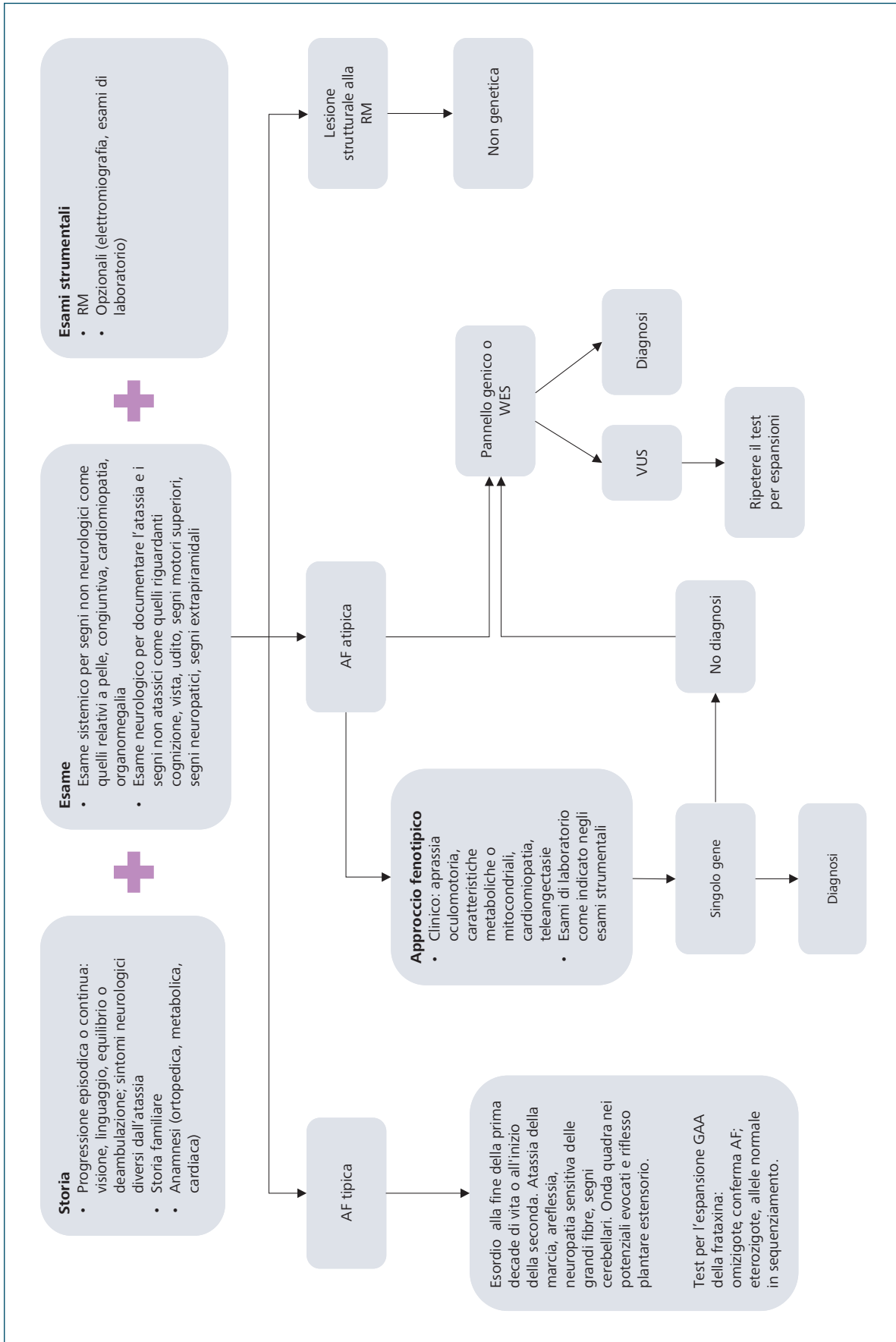
zioni, come platibasia e impressione basilare, lesioni infiammatorie da sclerosi multipla e malattie infiammatorie correlate, anomalie della sostanza bianca delle leucodistrofie. In generale, l'AF non può essere esclusa con certezza basandosi esclusivamente sulla valutazione clinica, anche in molti pazienti con fenotipo insolito, come un esordio tardivo o molto tardivo, riflessi trattenuti, spasticità prominente, nessuna disartria, atassia in gran parte confinata al tronco e/o movimenti involontari. Esistono tuttavia alcune red flags che rendono molto improbabile la presenza di un'AF, quali una precoce e prominente atrofia cerebellare, un ritardo mentale e potenziali d'azione del nervo sensoriale preservati (Figura 2)<sup>49</sup>.

### Gestione clinica e assistenziale

Una volta effettuata una diagnosi di AF, le linee guida raccomandano che i pazienti vengano inseriti in un programma clinico con follow-up semestrale o annuale basato su una valutazione neurologica e altri approfondimenti<sup>6</sup>. Per monitorare la progressione della malattia sono disponibili diverse scale. L'International cooperative ataxia rating scale (ICARS) valuta quattro dimensioni - postura, funzioni cinetiche, linguaggio e disfunzione oculomotoria - con punteggi che aumentano all'aumentare della gravità della malattia. L'ICARS non è appropriato per la valutazione della progressione della FA nei pazienti con lunga durata della malattia<sup>50</sup>. La Friedreich ataxia rating scale (FARS) include sottoscale che valutano lo stadio della malattia, le attività della vita quotidiana, la coordinazione degli arti superiori e inferiori, la funzione del nervo bulbare e periferico, l'equilibrio, il controllo motorio orale e la velocità dell'andatura, risulta più sensibile ai cambiamenti nella progressione della malattia rispetto all'ICARS, richiedendo un tempo maggiore per l'esecuzione (30 minuti e 21 minuti, rispettivamente)<sup>51-53</sup> (Tabella 1).

La Scale for assessment and rating of ataxia (SARA), infine, si caratterizza per la facilità e rapidità di somministrazione (meno di 15 minuti)<sup>54</sup>. Queste scale sono però focalizzate principalmente sulla sintomatologia neurologica, mentre faticano a cogliere altri sintomi come le difficoltà di deglutizione o della minzione, che possono avere un impatto rilevante sulla qualità di vita. Per questo motivo si fa spesso ricorso ad altre scale in grado di restituire un'immagine più complessiva della progressione dell'AF, come la Activities of daily living part of the Friedreich ataxia rating scale (FARS-ADL), in grado di fornire una misura sia della gravità della malattia che delle compromissioni funzionali significative per il paziente<sup>55,56</sup> (Tabella 2).

In considerazione del coinvolgimento multisistemico nell'AF, poi, la gestione clinica del paziente con AF prevede anche altri esami generali e specia-



**Figura 2.** Percorso diagnostico del paziente con sospetta AF. AF, atassia di Friedreich; RM, risonanza magnetica; WES, sequenziamento dell'intero esoma. Modificata da Subramony et al.<sup>49</sup>

**Tabella 1.** Modello della valutazione neurologia mediante FARS e mFARS.

	FARS (125)	mFARS (93)
A1** (3) Atrofia facciale A2** (3) Atrofia della lingua A3 (2) Tosse A4 (3) Discorso	Bulbare (11)	Bulbare (5)
B1 (3+) Dito-dito B2 (4+4) Naso-dito B3 (4+4) Dismetria B4 (3+3) Movimenti rapidi B5 (4+4) Colpetti di dita	Coordinazione degli arti superiori (36)	Coordinazione degli arti superiori (36)
C1 (4+4) Scivolamento tallone-tibia C2 (4+4) Colpetti tallone-tibia	Coordinazione degli arti inferiori (16)	Coordinazione degli arti inferiori (16)
D1 (2+2) Atrofia muscolare D2 (5+5) Debolezza muscolare D3 (2+2) Senso vibratorio D4 (2+2) Senso di posizione D5 (2+2) Riflessi tendinei profondi	Sistema nervoso periferico (26)	-
E1 (4) Posizione seduta E2A (4) A piedi divaricati E2B (4) Con occhi chiusi E3A (4) A piedi uniti E3B (4) Con occhi chiusi E4 (4) Posizione tandem E5 (4) Posizione eretta, piede dominante E6 (3) Camminata tandem E7 (5) Andatura	Stabilità eretta (36)	Stabilità eretta (36)

I punteggi massimi di score/sottoscala/item sono indicati tra parentesi. Gli item delle sottoscale B, C e D sono condotti separatamente; \*\*gli item A1 e A2 sono esclusi nell'esame mFARS.  
FARS, Friedreich ataxia rating scale; mFARS, FARS modificata.  
Modificata da Rummey et al.<sup>53</sup>

**Tabella 2.** Domini valutati nella scala FARDS-ADL.

Discorso (#1)
Deglutizione (#2)
Tagliare alimenti e maneggiare utensili (#3)
Vestizione (#4)
Igiene personale (#5)
Cadere (#6)
Camminare (#7)
Qualità della posizione seduta (#8)
Funzionalità della vescica (#9)

FARDS-ADL, Friedreich ataxia rating scale-activities of daily living.  
Modificata da Potashman et al.<sup>56</sup>

listici che devono essere programmati in base alle condizioni cliniche e alla progressione della patologia, con particolare riferimento alla valutazione dello stato fisiologico dei sistemi muscoloscheletrico e

cardiovascolare e del possibile esordio del diabete. La gestione della malattia richiede un'alta intensità di risorse, con approccio multidisciplinare e collaborativo: sono necessari diversi specialisti per adattare gli interventi alle varie manifestazioni patologiche nei diversi organi, che possono variare significativamente tra i pazienti. Se in linea generale il paziente con FA è preso in carico dal neurologo pediatrico e dal neurologo dell'adulto a seconda dell'età di esordio della malattia, il suo follow-up dev'essere necessariamente di tipo multidisciplinare e basato sul coinvolgimento attivo di una serie di specialisti. Il cardiologo pediatrico e il cardiologo rappresentano figure essenziali per un trattamento adeguato, sia sintomatico che preventivo, delle cardiopatie associate. L'ortopedico ha un ruolo centrale per la gestione dell'eventuale scoliosi, intervenendo nella discussione collegiale sull'implementazione di terapie conservative, come l'utilizzo di un corsetto ortopedico, o più invasive, come l'intervento di stabilizzazione della colonna. Altre figure, come l'endocrinologo, l'oculista e l'otorinolaringoiatra, sono poi coinvolte per il monitoraggio del diabete e delle possibili alterazioni sensoriali, come l'atrofia ottica e l'ipoacusia neurosensoriale. Un

programma riabilitativo individuale deve prevedere anche il coinvolgimento di figure quali il fisioterapista e il logopedista, per trattare le difficoltà motorie e l'eventuale disartria e monitorare l'andamento dei problemi di deambulazione, il possibile esordio di disfagia e disturbi della deglutizione. Grande importanza ha, soprattutto in età evolutiva, il coinvolgimento di psicologi per eventuali interventi psicoterapici individuali e il supporto ai familiari e caregiver. È infatti descritta in letteratura la presenza di disturbi di tipo ansioso<sup>57</sup>. In ultimo, risulta di fondamentale importanza il coinvolgimento del terapeuta occupazionale, responsabile della gestione delle problematiche legate alla progressiva perdita di autonomia. Questo svolgerà quindi un ruolo centrale, ad esempio, nella scelta degli ausili utili alla deambulazione e nell'adattamento dei pazienti all'impatto che i sintomi hanno sulla loro vita quotidiana.

Gli aspetti legati al *burden of illness* e alla qualità di vita sono infatti elementi centrali nella gestione clinica e assistenziale dell'AF. Uno studio che ha valutato l'impatto dei sintomi, intervistando 153 individui affetti e 49 caregiver, ha individuato la compromissione della coordinazione, le limitazioni nella mobilità e nella deambulazione, l'incapacità di svolgere attività, la fatica e la debolezza degli arti inferiori come i temi sintomatici più prevalenti e più impattanti sulla vita quotidiana<sup>58</sup>. Un'altra analisi che ha analizzato il *burden of illness* della FA sui pazienti e sui loro amici e familiari è giunta a conclusioni simili, individuando però anche rilevanti sfide di tipo emotivo<sup>59</sup>. In particolare, la sensazione di non avere il controllo sulla propria vita è risultata molto prevalente, con oltre il 60% dei partecipanti che indicava questa problematica. Inoltre, un numero elevato di intervistati ha segnalato manifestazioni ad elevato impatto emotivo, come le difficoltà a portare a termine le attività di vita quotidiana, le frequenti accuse di ubriachezza e le difficoltà a ottenere una diagnosi. Anche se è stato uno dei problemi meno frequentemente menzionati, circa il 30% degli intervistati ha poi dichiarato di essersi sentito discriminato. L'ampiezza e la prevalenza di questi problemi mostrano che le persone con atassia devono affrontare un'ampia varietà di sfide, non tutte direttamente correlate a specifici sintomi medici. L'impatto dell'AF sulla vita quotidiana e sul benessere psicofisico non riguarda soltanto le persone che ne sono affette, ma anche i caregiver. Se in genere nelle prime fasi questo ruolo è svolto dai genitori, nelle fasi successive, con la progressiva compromissione funzionale e perdita di autonomia, può essere svolto anche da altri familiari (ad esempio un partner o un figlio) o figure professionali. Soprattutto nel caso di coinvolgimento di familiari, va attentamente valutato e monitorato l'impatto che l'attività di assistenza può avere sulla loro vita e sugli equilibri familiari. A tal fine è stato sviluppato il Friedreich ataxia caregiver-reported health index,

il cui scopo è proprio quello di misurare il *burden of illness* attraverso l'analisi di 18 domini sintomatici<sup>60</sup>.

## Conclusioni

L'AF rimane una patologia rara, ma altamente impattante, che richiede un approccio clinico integrato per la sua gestione ottimale. I progressi nella comprensione dei meccanismi molecolari e nella diagnosi genetica hanno migliorato significativamente la capacità di riconoscere e gestire questa malattia, ma molte sfide cliniche, terapeutiche e sociali persistono. È essenziale promuovere una maggiore consapevolezza tra i medici e il pubblico per ridurre i ritardi diagnostici e favorire un accesso equo alle cure. Ulteriori ricerche sono necessarie per sviluppare trattamenti efficaci che possano rallentare la progressione della malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie. La collaborazione internazionale e le iniziative di *advocacy* sono cruciali per superare le barriere esistenti e garantire una migliore assistenza ai pazienti affetti da questa complessa malattia.

### Take home messages.

- L'AF è una malattia ereditaria multisistemica causata da una carenza di frataxina dovuta all'espansione patologica della tripletta GAA nel primo introne del gene *FXN*.
- L'AF è una patologia che si manifesta tipicamente con atassia progressiva, cardiomiopatia ipertrofica, diabete e deformità muscolo-scheletriche.
- I test genetici sono essenziali per una diagnosi accurata e per la diagnosi differenziale.
- Una gestione multidisciplinare, che coinvolga neurologi, cardiologi, ortopedici, e professionisti della riabilitazione è cruciale per affrontare le numerose sfide poste dalla AF.
- Sensibilizzare i professionisti sanitari e promuovere la ricerca su terapie innovative sono passi fondamentali per migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro caregiver.

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

### Ringraziamenti

Gli autori ringraziano per la collaborazione alla stesura dell'articolo Fabio Ambrosino.

## Bibliografia

1. Cossee M, Schmitt M, Campuzano V, et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7452-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.14.7452>



2. Schulz JB, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol* 2009;5:222-34. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.26>
3. Buesch K, Zhang R. A systematic review of disease prevalence, health-related quality of life, and economic outcomes associated with Friedreich's Ataxia. *Curr Med Res Opin* 2022;38:1739-49. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2112870>
4. Romano S, Bacigalupo I, Marcotulli C, et al. A clinical and epidemiological prevalence study on Friedreich's ataxia in Latium, Italy. *Neuroepidemiology* 2022;56:212-8. <https://doi.org/10.1159/000525159>
5. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, et al. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:184. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0184-7>
6. Corben LA, Collins V, Milne S, et al. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:415. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02568-3>
7. Pai M, Iorio A, Meerpohl J, et al. Developing methodology for the creation of clinical practice guidelines for rare diseases: a report from RARE-Bestpractices. *Rare Dis* 2015;3:e1058463. <https://doi.org/10.1080/21675511.2015.1058463>
8. Ashizawa T, Xia G. Ataxia. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22:1208-26. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000362>
9. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996;271:1423-7. <https://doi.org/10.1126/science.271.5254.1423>
10. Epplen C, Epplen JT, Frank G, et al. Differential stability of the (GAA)<sub>n</sub> tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. *Hum Genet* 1997;99:834-6. <https://doi.org/10.1007/s004390050458>
11. Dürr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;335:1169-75. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610173351601>
12. Sandi C, Sandi M, Anjomani Virumouni S, et al. Epigenetic-based therapies for Friedreich ataxia. *Front Genet* 2014;5:165. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00165>
13. Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol* 2009;256:3-8. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-1002-3>
14. Pandolfo M, Pastore A. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. *J Neurol* 2009;256:9-17. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-1003-2>
15. Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, et al. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet* 1997;6:1771-80. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.11.1771>
16. Montermini L, Richter A, Morgan K, et al. Phenotypic variability in Friedreich ataxia: role of the associated GAA triplet repeat expansion. *Ann Neurol* 1997;41:675-82. <https://doi.org/10.1002/ana.410410518>
17. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;59:554-60.
18. Turchi R, Faraonio R, Lettieri-Barbato D, Aquilano K. An overview of the ferroptosis hallmarks in Friedreich's ataxia. *Biomolecules* 2020;10:1489. <https://doi.org/10.3390/biom10111489>
19. Cotticelli MG, Xia S, Lin D, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for Friedreich's ataxia. *J Pharmacol Exp Ther* 2019;369:47-54. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.252759>
20. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev* 1999;13:76-86. <https://doi.org/10.1101/gad.13.1.76>
21. Zhang DD, Hannink M. Distinct cysteine residues in Keap1 are required for Keap1-dependent ubiquitination of Nrf2 and for stabilization of Nrf2 by chemopreventive agents and oxidative stress. *Mol Cell Biol* 2003;23:8137-51. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.22.8137-8151.2003>
22. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:313-22. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6943>
23. Zhu H, Itoh K, Yamamoto M, et al. Role of Nrf2 signaling in regulation of antioxidants and phase 2 enzymes in cardiac fibroblasts: protection against reactive oxygen and nitrogen species-induced cell injury. *FEBS Lett* 2005;579:3029-36. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.04.058>
24. Paupe V, Dassa EP, Goncalves S, et al. Impaired nuclear Nrf2 translocation undermines the oxidative stress response in Friedreich ataxia. *PLoS One* 2009;4:e4253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004253>
25. D'Oria V, Petrini S, Travaglini L, et al. Frataxin deficiency leads to reduced expression and impaired translocation of NF-E2-related factor (Nrf2) in cultured motor neurons. *Int J Mol Sci* 2013;14:7853-65. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004253>
26. Petrillo S, Piermarini E, Pastore A, et al. Nrf2-inducers counteract neurodegeneration in frataxin-silenced motor neurons: disclosing new therapeutic targets for Friedreich's ataxia. *Int J Mol Sci* 2017;18:2173. <https://doi.org/10.3390/ijms18102173>
27. Fearon C, Lonergan R, Ferguson D, et al. Very-late-onset Friedreich's ataxia: diagnosis in a kindred with late-onset cerebellar ataxia. *Pract Neurol* 2020;20:55-8. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002368>
28. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's ataxia. *Orphanet J of Rare Dis* 2020;15:198. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01475-9>
29. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981;104:589-620. <https://doi.org/10.1093/brain/104.3.589>
30. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, et al. Friedreich ataxia: multidisciplinary clinical care. *J Multidiscip Healthc* 2021;14:1645-58. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S292945>
31. Weidemann F, Stork S, Liu D, et al. Cardiomyopathy of Friedreich ataxia. *J Neurochem* 2013;126:88-93. <https://doi.org/10.1111/jnc.12217>
32. Jensen MK, Bundgaard H. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: exemplifying the challenges faced by cardiologists in the management of rare diseases. *Circulation* 2012;125:1591-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095364>
33. Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. *J Neurochem* 2013;126:94-102. <https://doi.org/10.1111/jnc.12216>
34. Cnop M, Igoillo-Esteve M, Rai M, et al. Central role and mechanisms of  $\beta$ -cell dysfunction and death in Friedreich ataxia-associated diabetes. *Ann Neurol* 2012;72:971-82. <https://doi.org/10.1002/ana.23698>

35. Cady RB, Bobechko WP. Incidence, natural history, and treatment of scoliosis in Friedreich's ataxia. *J Pediatr Orthop* 1984;4:673-6. <https://doi.org/10.1097/01241398-198411000-00003>
36. Rummey C, Flynn JM, Corben LA, et al. Scoliosis in Friedreich's ataxia: longitudinal characterization in a large heterogeneous cohort. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:1239-50. <https://doi.org/10.1002/acn3.51352>
37. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, et al. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem* 2013;126:103-17. <https://doi.org/10.1111/jnc.12317>
38. Beauchamp M et al. Natural history of muscle weakness in Friedreich's ataxia and its relation to loss of ambulation. *Clin Orthop Relat Res* 1995;311:270-5.
39. Ending the diagnostic odyssey for children with a rare disease. Global commission year one report 2019. Disponibile su: <https://bit.ly/41zZ8s7> [ultimo accesso 27 febbraio 2025].
40. Givre SJ, Wall M, Kardon RH. Visual loss and recovery in a patient with Friedreich ataxia. *Neuroophthalmol* 2000;20:229-33.
41. Ell J, Prasher D, Rudge P. Neuro-otological abnormalities in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:26-32. <https://doi.org/10.1136/jnnp.47.1.26>
42. Pandolfo M. Friedreich Ataxia: detection of GAA repeat expansions and frataxin point mutations. *Congenit Heart Dis* 2006;126:197-216. <https://doi.org/10.1385/1-59745-088-X:197>
43. Wick MJ, Hagen VLM, Day JW, et al. Long range polymerase chain reaction-based diagnosis of friedreich ataxia in the clinical molecular diagnostics laboratory. *Mol Diagn* 1998;3:3-9. <https://doi.org/10.154/MODI00300003>
44. Németh AH, Kwasniewska AC, Lise S, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. *Brain* 2013;136:3106-18. <https://doi.org/10.1093/brain/awt236>
45. Ulku A, Araç N, Ozeren A. Friedreich's ataxia: a clinical review of 20 childhood cases. *Acta Neurol Scand* 1988;77:493-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1988.tb05946.x>
46. Alikasifoglu M, Topaloglu H, Tunçbilek E, et al. Clinical and genetic correlate in childhood onset Friedreich ataxia. *Neuropediatrics* 1999;30:72-6. <https://doi.org/10.1055/s-2007-973463>
47. Mascalchi M, Salvi F, Piacentini S, Bartolozzi C. Friedreich's ataxia: Mr findings involving the cervical portion of the spinal cord. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:187-91. <https://doi.org/10.2214/ajr.163.1.8010211>
48. Della Nave R, Ginestroni A, Giannelli M, et al. Brain structural damage in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:82-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.124297>
49. Subramony SH, Burns M, Kugelmann EL, Zingariello CD. Inherited ataxias in children. *Pediatr Neurol* 2022;131:54-62. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.04.004>
50. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, et al. International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The ataxia neuropharmacology Committee of the world Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1997;145:205-11. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00231-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00231-6)
51. Subramony SH, May W, Lynch MD, et al. Measuring Friedreich ataxia: interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology* 2005;64:1261-2. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156802.15466.79>
52. Fahey MC, Corben L, Collins V, et al. How is disease progress in Friedreich's ataxia best measured? A study of four rating scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:411-3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.096008>
53. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, et al. Psychometric properties of the Friedreich ataxia rating scale. *Neurol Genet* 2019;5:371. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000371>
54. Grobe-Einsler M, Amin AT, Faber J, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA): development of a training tool and certification program. *Cerebellum* 2024;23:877-80. <https://doi.org/10.1007/s12311-023-01543-3>
55. Träschütz A, Fleszar Z, Hengel H, et al. FARS-ADL across ataxias: construct validity, sensitivity to change, and minimal important change. *Mov Disord* 2024;39:965-74. <https://doi.org/10.1002/mds.29788>
56. Potashman MH, Popoff E, Powell L, et al. Measurement properties of the Friedreich ataxia rating scale in patients with spinocerebellar ataxia. *Neurol Ther* 2025. <https://doi.org/10.1007/s40120-024-00708-4> [Epub ahead of print].
57. Karamazovova S, Matuskova V, Ismail V, Vyhnaek M. Neuropsychiatric symptoms in spinocerebellar ataxias and Friedreich ataxia. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;150:105205. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105205>
58. Seabury J, Alexandrou D, Dilek N, et al. Patient-reported impact of symptoms in Friedreich ataxia. *Neurology* 2023;100:e808-21. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201598>
59. Lowit A, Greenfield J, Cutting E, et al. Symptom burden of people with progressive ataxia, and its wider impact on their friends and relatives: a cross-sectional study. *AMRC Open Res* 2021;3:28. <https://doi.org/10.12688/amrcopenres.13036.1>
60. Seabury J, Varma A, Weinstein J, et al. Friedreich ataxia caregiver-reported health index development of a novel, disease-specific caregiver-reported outcome measure. *Neurol Clin Pract* 2024;14:25. <https://doi.org/10.1212/CPJ.000000000200300>

---

Indirizzo per la corrispondenza:  
Prof. Francesco Sacca  
Dipartimento di Neuroscienze e scienze riproduttive  
ed odontostomatologiche  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
Via Pansini, 5  
80131 Napoli  
E-mail: francesco.sacca@unina.it