

Ataxia-Telangiectasia – Caso Clínico

SARA GONÇALVES¹, INÊS CARRILHO², SALOMÉ GONÇALVES³, LAURA MARQUES¹, CLARA BARBOT²

(1) Serviço de Pediatria

(2) Serviço de Neuropediatria

(3) Serviço de Oftalmologia

Hospital de Crianças Maria Pia

Resumo

A ataxia-telangiectasia é uma doença multissistémica complexa caracterizada por ataxia cerebelosa progressiva, apraxia oculomotora, telangiectasias oculocutâneas e imunodeficiência primária envolvendo de modo variável a imunidade celular e humoral. Está associada a uma maior susceptibilidade às infecções e a uma predisposição para o desenvolvimento de neoplasias linfóides. É uma doença autossómica recessiva cujo gene, denominado ATM (ataxia-telangiectasia mutado), se localiza no cromossoma 11q22-23.

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança com uma ataxia progressiva, em que o aparecimento precoce de telangiectasias oculares e de uma discreta apraxia oculomotora permitiu o seu diagnóstico; discutem a grande heterogeneidade clínica e laboratorial da ataxia-telangiectasia, assim como a importância da descoberta do gene ATM na compreensão desta doença.

Palavras-Chave: Ataxia, telangiectasia, imunodeficiência, gene ATM.

Summary

Ataxia-Telangiectasia – A Case Report

Ataxia-telangiectasia is a complex multisystemic disorder characterized by progressive cerebellar ataxia, oculomotor apraxia, oculocutaneous telangiectasia and primary immunodeficiency with variable degrees of abnormalities in both humoral and cellular immunity. A greater susceptibility to infections and a predisposition to develop a range of lymphoid malignancies are associated. It is an autosomal recessive disease whose gene, designated ATM (ataxia-telangiectasia mutated), is localized in 11q22-23 chromosome.

The authors report a case of a child with progressive ataxia, in which the early appearance of ocular telangiectasias and a discreet oculomotor apraxia made possible its diagnosis; they discuss the great clinical and laboratorial heterogeneity of this illness and the importance of ATM gene discovery in the comprehension of the pathogenesis of ataxia-telangiectasia.

Key-Words: Ataxia, telangiectasia, immunodeficiency, ATM gene.

Introdução

A ataxia-telangiectasia (A-T) tem sido objectivo de vários estudos desde a sua primeira descrição como doença, em 1926 por Syllaba e Henner. Em 1941, Louis Barr fez uma descrição detalhada da doença e considerou-a uma facomatose⁽²⁾. Mas foi apenas 16 anos mais tarde, em 1957, que Boder e Sedgwich atribuíram o nome de A-T ao quadro clínico composto por uma ataxia progressiva e telangiectasias oculocutâneas. Em 1963, Peterson et al, reconheceram tratar-se de uma imunodeficiência primária. O gene responsável pela doença, ATM (ataxia-telangiectasia mutado) foi localizado no cromossoma 11q22-23, por Gatti et al em 1988, mas a sua clonagem apenas foi conseguida em 1995 por Savitsky et al^(1, 2).

A ataxia-telangiectasia tem uma hereditariedade autossómica recessiva com penetrância completa, sem predomínio de raça ou sexo. A sua incidência estimada é de 1/40.000-100.000^(1, 3, 6). Caracteriza-se essencialmente por uma ataxia cerebelosa progressiva, uma apraxia oculomotora, telangiectasias oculocutâneas e uma imunodeficiência primária combinada. A ataxia é geralmente o sintoma de apresentação da doença e pode ser evidente mesmo antes do início da marcha. Outros sintomas neurológicos, incluem a apraxia oculomotora e a distonia. As telangiectasias surgem entre os 2-8 anos de idade, tipicamente nas escleróticas oculares, pavilhões auriculares e regiões malares. Podem surgir outras alterações cutâneas, tais

Correspondência: Sara Gonçalves
Rua Ciriaco Cardoso, 265-C – 1.º D/T
4150-213 Porto
goncalves.sara@clix.pt

Aceite para publicação em 30/04/2002.

Entregue para publicação em 10/12/2001.

como, manchas hiperpigmentadas ou vitiligo e alterações progéricas da pele e cabelo ^(1, 2, 3, 4). A maior sensibilidade a radiações ionizantes presente nestes doentes, parece contribuir para o aparecimento das telangiectasias. A imunodeficiência primária associada à A-T, envolve de forma variável a imunidade humoral e celular. O déficit de IgA e de IgE estão presentes entre 50-80% e 85%, respectivamente. Menos frequentemente pode surgir uma hipogamaglobulinemia ou défices de IgG2 e IgG4 ^(1, 3, 4). A imunidade celular também está alterada, havendo um desenvolvimento anormal ou ausência de timo, adenóides ou tecido linfóide, uma resposta linfocitária inadequada aos mitogénios e um atraso nas reacções de hipersensibilidade retardada. Aproximadamente 1/3 dos doentes apresenta uma linfopenia moderada, nomeadamente de células T, com inversão da relação CD4+/CD8+ devido a uma diminuição do número total de células T CD4+. Consequentemente existe uma maior susceptibilidade às infecções, que se tornam evidentes aos 3 anos de idade e são predominantemente sinopulmonares. O tipo de agentes patogénicos mais frequentemente implicados são as bactérias comuns (Estreptococos, Enterococos e H. Influenzae) e vírus respiratórios ^(1, 2, 3, 4). Outra característica importante da ataxia-telangiectasia é a predisposição para o desenvolvimento de neoplasias linfóides de células B ou T, que incluem o linfoma não-Hodgkin (40%), linfoma de Hodgkin (10%) e várias formas de leucemia (20%) ^(1, 3). A doença maligna é a segunda causa de morte nestes doentes, sendo a principal a doença pulmonar ⁽¹⁾.

A nível laboratorial para além das alterações da imunidade humoral e celular, há um aumento da alfa-fetoproteína, que está presente em todos os doentes, e a presença de quebras cromossómicas aumentadas ^(1, 2, 3, 4).

Os principais diagnósticos diferenciais da A-T são as ataxias heredo-degenerativas, como a ataxia de Friedreich e a ataxia com apraxia oculomotora (AOA), algumas ataxias paroxísticas e certas doenças metabólicas, nomeadamente algumas doenças do ciclo da ureia, aminoacidopatias e acidemias orgânicas. As malformações congénitas da fossa posterior e os tumores cerebelosos podem, na fase inicial da doença, levantar alguns problemas de diagnóstico diferencial ^(1, 3, 4, 8).

Caso Clínico

A criança do sexo feminino de 3 anos de idade é a primeira filha de mãe adolescente solteira com atraso mental. O pai é desconhecido. A gestação, de risco pela idade materna de 14 anos, foi vigiada e decorreu sem problemas. O parto foi eutócico, às 36 semanas de gestação, com recém-nascido com índice de Apgar 9/10. A sua somatometria ao nascimento foi adequada para a

idade gestacional e o período neonatal decorreu sem incidentes. O seu desenvolvimento estatura-ponderal é adequado. Apresenta um atraso global do desenvolvimento psicomotor. Aos 9 meses de idade é notado um desequilíbrio na posição de sentada, que se tornou mais evidente aos 12 meses com a aquisição da marcha autónoma. A criança foi referenciada aos 3 anos de idade à consulta de Neuropediatria do Hospital Maria Pia para estudo de ataxia. Ao exame objectivo era uma criança simpática, sociável e sem dismorfias aparentes. Apresentava telangiectasias conjuntivais e dos pavilhões auriculares muito discretas (figura 1 e 2). Seguiu os objectos sem limitação do olhar, mas por vezes esboçava movimentos de contraversão dos olhos no olhar voluntário horizontal. Na posição de sentada tinha necessidade de se apoiar com a mão e apresentava uma marcha independente, mas atáxica. Era visível uma distonia generalizada discreta, que por vezes mascarava a própria ataxia. O exame oftalmológico revelou uns vasos da conjuntiva bulbar tortuosos e telangiectásicos. Não tinha história de infecções respiratórias de repetição.



FIG. 1 – Telangiectasias conjuntivais bilaterais.



FIG. 2 – Telangiectasias muito discretas do pavilhão auricular; pequenas manchas hiperpigmentadas peri-oculares.

Tinha sido previamente efectuada uma ressonância magnética nuclear cerebral que era normal. O estudo metabólico realizado, que incluiu lactato, piruvato e amónia séricos, cromatografia de aminoácidos plasmáticos e urinários, ácidos orgânicos urinários e sulfite, foi normal. O seu cariótipo era 46XX, revelando um aumento de quebras cromossómicas. O doseamento plasmático da alfa-fetoproteína estava aumentado (30.3ng/ml; N<10). Tendo sido colocada a hipótese de A-T, efectuou-se o estudo da imunidade humoral que mostrou um défice de IgA (45 mg/L; N140-1590) e de IgE (<2,0 KUI/L) e um discreto aumento da IgG (13.6 g/L; N3.45-12.36) e da IgM (3460 mg/L; N430-2070). No estudo das subpopulações linfocitárias apresentava uma linfopenia das células T/CD8+ (181/mm³; N500-1920) e um aumento da fracção de linfócitos CD4/CD45RO+ (56%; N23-34), habitualmente correlacionado com um aumento do número de infecções.

As características clínicas e laboratoriais eram bastante sugestivas de A-T, e com o seguimento na consulta as telangiectasias tornaram-se mais evidentes e numerosas, atingindo as conjuntivas oculares, pavilhões auriculares e regiões malares. A ataxia cerebelosa e a apraxia oculomotora apresentam um agravamento lentamente progressivo. A criança tem sofrido alguns quadros infecciosos, nomeadamente víricos, sem grande gravidade e sem necessidade de internamento.

Discussão

A ataxia-telangiectasia é uma doença rara, que apesar de apresentar algumas características clínicas e laboratoriais muito típicas, tem uma grande heterogeneidade quer nos sintomas de apresentação da doença, quer na sua progressão. Os avanços a nível da biologia celular e molecular permitiram confirmar esta heterogeneidade e uma melhor compreensão da patogénese da doença^(1,5,9). Foram encontradas várias características peculiares da A-T, que incluem uma alta frequência de quebras cromossómicas, podendo ser classificada como um síndrome de instabilidade cromossómica, tal como o Síndrome de Bloom ou a Anemia de Fanconi. A predisposição para o desenvolvimento de neoplasias linfóides nestes doentes poderá, em parte, estar relacionada com esta instabilidade cromossómica. Também foi detectada uma hipersensibilidade às radiações ionizantes ou a componentes capazes de formar radicais livres, que se traduz por um maior número de alterações e aberrações cromossómicas, que incluem frequentemente translocações ou inversões entre os cromossomas 7 e 14. O aparecimento de telangiectasias, assim como as alterações progéricas da pele e cabelo, poderão estar relacionadas com esta radiosensibilidade^(1,2,3,4). Por

outro lado, os sintomas neurológicos parecem estar associados a uma degeneração progressiva primária do cerebelo, principalmente a nível das células de Purkinje e células granulares^(1,2,3).

O gene responsável pela A-T foi identificado no cromossoma 11q22-23 e denominado ATM^(1,2,3,4). A proteína ATM é um polipeptídeo de 350Kda, cujo domínio catalítico é estruturalmente semelhante à subunidade catalítica da fosfatidilinositol 3-cinase (P13K). A maioria destas proteínas estão envolvidas na resposta celular à lesão do ADN e ao controle do ciclo celular, o que explicará as alterações observadas a nível celular quando existem mutações^(1,5,6,9). Vários estudos efectuados nos últimos 5 anos (Savitsky et al, 1995; Baumer et al, 1996; Byrd et al, 1996; Gilad et al, 1996; Telatar et al, 1996; Wright et al, 1996), identificaram cerca de 120 mutações diferentes da A-T e revelaram uma grande variabilidade no tipo de mutações existentes, sendo a maioria únicas de cada família^(1,5). No entanto, 70% destas levam à inactivação da proteína ATM, por introdução de um codão stop ou por deleção de grandes segmentos da proteína. O tipo de mutação envolvido em cada doente com A-T parece estar relacionada com a idade do início da doença e a sua progressão, mas até à data ainda não foi possível demonstrar esta relação^(1,5,6). Os indivíduos heterozigotos não apresentam nenhum dos principais sintomas da doença, mas têm uma maior predisposição para doenças neoplásicas e doença cardíaca isquémica^(1,5,6,9). Apesar da clonagem do gene ATM, o diagnóstico da A-T mantém-se essencialmente clínico. A associação de certas características laboratoriais, como a alta frequência de quebras cromossómicas e a demonstração de hipersensibilidade celular às radiações ionizantes, apoiam o diagnóstico. A existência de uma grande variabilidade de mutações ao longo de todo o gene torna difícil, e muitas vezes impossível, a identificação da mutação em causa. Quando é conhecida a mutação do caso index, a detecção de portadores na família e o diagnóstico pré-natal é possível⁽¹⁾.

No caso que descrevemos, o sintoma de apresentação da doença foi a ataxia cerebelosa notada no decorrer do primeiro ano de vida, mas que se tornou evidente com a aquisição da marcha autónoma. Na ressonância magnética nuclear cerebral efectuada numa fase precoce da sintomatologia, ainda não era evidente a existência de uma atrofia cerebelar. O aparecimento precoce das telangiectasias oculares e da discreta apraxia do olhar permitiu colocar a hipótese de A-T. Por vezes é difícil distinguir clinicamente a A-T da ataxia com apraxia oculomotora (AOA), que se caracteriza por uma ataxia progressiva, uma apraxia oculomotora, uma polineuropatia e por vezes uma distonia, no entanto sem os marcadores bioquímicos, citogenéticos e imunológicos da A-T⁽⁸⁾. A existência de

alterações a nível da imunidade humoral e celular, de um nível plasmático de alfa-fetoproteína aumentado e de um aumento da frequência de quebras cromossómicas, vieram apoiar o diagnóstico na nossa doente. A identificação da mutação ou mutações em causa, permitiria um aconselhamento genético da família, no entanto, até à data o seu estudo molecular não foi conclusivo.

A identificação do gene responsável pela A-T foi importante e poderá determinar progressos apreciáveis no conhecimento e tratamento desta doença no futuro. Entretanto, estas crianças necessitam de um seguimento cuidadoso quer para controle das infecções recorrentes, quer pelo risco elevado de desenvolvimento de neoplasias. Os exames de diagnóstico que envolvem raios-x e radiações ionizantes, devem ser evitados. Não existe tratamento específico para os sintomas neurológicos. O seu prognóstico é reservado, sendo a principal causa de morte a doença pulmonar progressiva, secundária a infecções recorrentes, e as neoplasias ^(1, 2, 9).

Bibliografia

1. MF Lavin, Y Shiloh. Ataxia-telangiectasia. In: HM Ochs, CI Smith, JM Puck, eds. Primary Immunodeficiency Diseases – A Molecular and Genetic Approach. Oxford: University Press, 1999: 306-18.
2. BO Berg. Ataxia-telangiectasia. In: KF Swaiman, eds. Pediatric Neurology – Principles and Practice. St. Louis: Mosby, 1989: 807-9.
3. Heday, Zighbi. Ataxia-telangiectasia. In: BO Berg, eds. Principles of Child Neurology. New York: McGraw-Hill, 1996: 1547-8.
4. RH Haslam. Transtornos del movimiento. In: RE Behrman, RM Kliegman, HB Jenson, eds. Nelson, Tratado de Pediatría. 16.ª edición. Philadelphia: McGraw-Hill, 2000: 2003-04.
5. A. Li, M. Swift. Mutations at the ataxia-telangiectasia locus and clinical phenotypes of A-T patients. *Am J Med Genet* 2000; 92(3): 170-7.
6. NS Udar et al. Physical Map of the region surrounding the ataxia-telangiectasia gene on human chromosome 11q22-23. *Neuro-pediatrics* 1999; 30(4): 176-80.
7. SG becker et al. Phenotype/genotype studies of ATM protein expression, mutations and radiosensitivity. *Mol Genet Metab* 2000; 70(2): 122-3.
8. Clara Barbot et al. Recessive ataxia with ocular apraxia. *Arch Neurol* 2001; 58: 201-5.
9. P Opal, FA Bonilla. Ataxia-telangiectasia. Up to date®, vol. 9, n.º 1, 2001.
10. Crawford To et al. Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia. *Neurology* 2000 11; 54(7): 1505-9.
11. Gatti RA, Tward A, Concannon P. Cancer risk in ATM heterozygotes: a model of phenotypic and mechanistic differences between missense and truncating mutations. *Mol Genet Metab* 1999; 68(4): 419-23.