

## *Ataxia-Telangiectasia: a review*

**Maria Cristina G. M. Bezerra<sup>1</sup>, Beatriz T. C. Carvalho<sup>2</sup>**

1 - Mestre em Pediatria pela UNIFESP/EPM e Especialista pela SBAI; 2 - Professora Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria - UNIFESP/EPM e Especialista pela SBAI.

### Resumo

**Objetivo:** O objetivo desta revisão é o de proporcionar uma atualização quanto aos aspectos clínicos e laboratoriais da Ataxia-Telangiectasia.

**Método:** Foi realizada uma revisão bibliográfica que teve como tema: Ataxia-Telangiectasia.

**Resultados:** A Ataxia-Telangiectasia (A-T) caracteriza-se por manifestações multissistêmicas que incluem ataxia cerebelar progressiva, telangiectasia óculo-cutânea, apraxia ocular, infecções sinopulmonares de repetição, imunodeficiência, risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias e hipersensibilidade à radiação ionizante e a agentes radiomiméticos. A doença tem distribuição mundial e ocorre em todas as raças, com uma frequência estimada entre 1:40.000 e 1:100.000. A maioria dos pacientes apresenta níveis séricos elevados de alfa-fetoproteína, o que, associado ao quadro clínico, pode ser suficiente para que seja estabelecido o diagnóstico. Até o momento, não existe tratamento efetivo que possa impedir a progressão da ataxia. Todo o tratamento é sintomático e deve ser altamente individualizado, por causa das manifestações multissistêmicas variáveis da doença. Infecções pulmonares e neoplasias constituem as principais causas de morte.

**Conclusão:** Os pacientes com A-T apresentam alteração do sistema imunológico, portanto, a avaliação imunológica está indicada neles.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3):98-105 ataxia-telangiectasia, infecções respiratórias, neoplasia, síndrome de deficiência imunológica, alfa-feto-proteínas, radiação ionizante.*

### Abstract

**Objective:** The purpose of this article is to review clinical and laboratory aspects of Ataxia-Telangiectasia disease.

**Method:** Data obtained by search in Medline using word: ataxia-telangiectasia.

**Results:** Ataxia-Telangiectasia (A-T) is a multisystem

### Diagnóstico

O diagnóstico clínico da A-T é inequívoco se uma criança apresenta as duas características principais da doença: ataxia cerebelar de início precoce e telangiectasia óculo-cutânea. Entre-tanto, um diagnóstico puramente clínico pode não ser possível no estágio pré-telangiectásico, a menos que o paciente já manifeste a apraxia óculo-motora característica ou infecções sinopulmonares de repetição, ou tenha um irmão com A-T típica<sup>4,23</sup>. Cabana *et al* (1998)<sup>3</sup> hipotetizam que os médicos aguardam o aparecimento da telangiectasia, para fazer o diagnóstico, e não consideram a doença como A-T, até que apareça a telangiectasia.

Um quadro clínico consistente com A-T e um nível elevado de AFP são considerados suficientes para fazer o diagnóstico<sup>2,15</sup>. Entretanto, Gatti (1998)<sup>7</sup> e Regueiro *et al* (2000)<sup>24</sup> sugerem que a AFP seja utilizada para o diagnóstico de A-T, apenas após os dois anos de idade, época em que crianças normais têm níveis abaixo de 10ng/mL.

Em crianças jovens com suspeita de A-T, antes que a síndrome completa se tenha desenvolvido, teste "in vitro" para radiosensibilidade oferece um diagnóstico definitivo. A radiosensibilidade pode ser avaliada clinicamente, utilizando células de linhagem linfoblástica, submetidas à radiação, medindo-se a fração de sobrevivência da colônia. Este método tem sensibilidade e especificidade superiores a 95%<sup>24</sup>.

Níveis plasmáticos de antígeno carcinoembrionário também podem ser elevados em pacientes com A-T<sup>4,24</sup>. Entretanto, todos os 14 pacientes avaliados por Schwartzman *et al* (1990)<sup>42</sup>, em nosso meio, mostraram níveis normais desse antígeno.

Um atraso no diagnóstico da A-T pode comprometer o início dos cuidados com o paciente e outros membros da família. O diagnóstico precoce alerta o médico quanto à presença de possível imunodeficiência; quanto à necessidade de reduzir a exposição do paciente à radiação; oferece a

*disease inherited in an autosomal recessive tract. The responsible gene, ATM, was mapped to chromosome 11q22-23. Over 400 mutations in ATM gene have already been identified. Its multiple facets include progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia, ocular apraxia, sinopulmonary infections, immunodeficiency, malignant neoplasms, hypersensitivity to ionizing radiation and radiomimetic agents. The incidence of A-T has been estimated at 1 in 40.000 to 100.000 live births. All races are affected. Serum alpha-fetoprotein (AFP) is elevated in the majority of A-T patients. Diagnosis is unequivocal if a patient presents clinical typical characteristics and high levels of AFP. At present no effective therapy exists for stopping the progression of ataxia. Therapy for A-T patients remains restricted to supportive care. Pulmonary infections and cancer are the most common cause of death.*

**Conclusion:** A high proportion of A-T patients presents disorders of the immune system. Immunological evaluation must be performed in all of these patients.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3):98-105 ataxia-telangiectasia, respiratory tract infections, recurrence, immunologic deficiency syndromes, alpha-fetoproteins.*

## Definição

A Ataxia-Telangiectasia (A-T) se caracteriza por manifestações multissistêmicas que incluem ataxia cerebelar progressiva, telangiectasia oculocutânea, apraxia ocular, infecções sinopulmonares de repetição, imunodeficiência, risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias e hipersensibilidade à radiação ionizante e a agentes radiomiméticos, entre outras alterações<sup>1-10</sup>.

O primeiro relato foi em 1926, por Syllaba & Henner<sup>11</sup> com a descrição de três irmãos, dois meninos e uma menina. Em 1941, houve a segunda descrição da doença, por Louis-Bar<sup>12</sup>. Entre 1950 e 1957, Boder e Sedgwick observaram, separadamente, sete crianças que apresentavam ataxia cerebelar progressiva com início na infância, telangiectasia da conjuntiva bulbar, suscetibilidade a infecções pulmonares, movimentos oculares peculiares e uma forte incidência familiar. Ao discutir dois pacientes que haviam sido avaliados por eles, concluíram que tinham identificado uma provável síndrome. Com a descrição destas crianças, acrescida do primeiro caso de autópsia, em 1958, a doença foi, então, reconhecida como uma entidade clínico-patológica distinta e denominada Ataxia-Telangiectasia<sup>13</sup>.

A A-T é uma doença multissistêmica transmitida por uma herança autossômica recessiva<sup>1-7,14-17</sup> que afeta diferentes sistemas, aparentemente não relacionados. A doença é herdada, em cada família, como um único defeito em gene autossômico recessivo<sup>7</sup>. Tem distribuição mundial e ocorre em todas as raças. Sua frequência é estimada em 1:40.000 nos Estados Unidos e 1:100.000 no Reino Unido, refletindo uma frequência de carreador de 0,5 a 1%<sup>5,7,14,18-20</sup>.

oportunidade de se fazer um aconselhamento genético aos pais, pelo risco de gerarem uma outra criança com A-T; permite identificar heterozigotos que podem ter um risco aumentado para neoplasias ou complicações da terapia do câncer e finalmente pode evitar custos adicionais e exames desnecessários<sup>3</sup>.

## Diagnóstico pré-natal

Com o mapeamento do gene ATM, foram identificados marcadores genéticos que permitem uma haplotipagem meticulosa dentro das famílias, tornando possível saber se o feto é ou não afetado pela A-T em praticamente 100% dos casos<sup>7</sup>.

O diagnóstico pré-natal por haplotipagem depende do conhecimento do DNA de uma criança previamente afetada, para identificar os dois segmentos (haplótipos) do cromossomo que carregam o gene A-T. A maioria dos testes pode ser realizada antes da concepção e repetida uma vez que a mãe esteja grávida, desde que uma amostra do DNA do feto esteja disponível. A amostra pode ser obtida de amniócitos em crescimento ou de uma biópsia de vilosidades coriônicas e a haplotipagem completa pode ser concluída em uma semana<sup>7,24</sup>.

## Tratamento

Até o momento, não existe terapia efetiva que possa impedir a progressão da ataxia. Todo o tratamento é sintomático e deve ser altamente individualizado, por causa das manifestações multisistêmicas variáveis da doença<sup>1,4,7</sup>.

Como as infecções pulmonares são ocasionadas por agentes da flora normal, devem ser tratadas com abordagens convencionais. O uso da imunoglobulina intravenosa, a cada três ou quatro semanas, pode reduzir a frequência das infecções naqueles pacientes que apresentam deficiência da imunidade humoral<sup>7</sup>.

Os pacientes que apresentam bronquiectasias devem ser submetidos a fisioterapia respiratória, com drenagem postural e higiene pulmonar intensivas. Provas de função pulmonar devem ser realizadas periodicamente para monitorar os pacientes que são suscetíveis às infecções<sup>7</sup>.

Um programa de exercício físico rigoroso deve ser incentivado em pacientes jovens com A-T, com o objetivo de melhorar a função pulmonar, prevenir contraturas e evitar cifoescoliose posicional. Nadar e andar a cavalo são duas atividades populares, entre pacientes com A-T, que minimizam suas deficiências físicas<sup>7</sup>.

Medidas fonoterápicas não evitam a progressão da disartria, mas minimizam a frustração sentida pelos pacientes, quando eles não conseguem ser compreendidos pelos seus pares<sup>7</sup>.

## Características neurológicas

A principal característica da A-T é a ataxia cerebelar de caráter progressivo. Ela é predominantemente axial, envolvendo postura e marcha, sendo o primeiro sintoma a ser percebido<sup>1,2,4,7,13, 15,21-23</sup>. Nos dois primeiros anos de vida, o rápido desenvolvimento de habilidades motoras pode mascarar a progressão da ataxia, o que, muitas vezes, é interpretado pelos pais como melhora da marcha. Devido à típica progressão, por volta dos dez ou onze anos, a maioria dessas crianças não se locomove espontaneamente<sup>4,7,13,21</sup>.

Sinais cerebelares apendiculares, tais como dismetria ou tremores de intenção, outras manifestações incluindo disartria, iniciação e realização lenta de movimentos voluntários, hipotonia facial e postural apresentam-se mais tardiamente. Hipersalivação é uma queixa frequente e coreoatetose é encontrada em quase todos os pacientes<sup>1,4,5,7,13,15,21</sup>.

Sinais óculo-motores estão presentes na maioria dos pacientes e frequentemente antecedem o desenvolvimento da telangiectasia. Eles progredem de forma constante, semelhante à ataxia e podem simular oftalmoplegia. Incluem apraxia, dismetria, nistagmo e fixação desconjurada do olhar<sup>1,4,5,7,14,15</sup>.

Crianças mais novas têm reflexos tendinosos profundos normais. Com o avanço da idade tais reflexos se tornam diminuídos ou ausentes. Muitos pacientes jovens têm força muscular normal, mas com o desuso a força diminui, principalmente nos membros inferiores<sup>1,4,7,13</sup>.

A fala se inicia normalmente, tornando-se lenta e incompreensível com a evolução da doença. A escrita pode ser afetada por volta dos sete anos de idade<sup>7,13</sup>.

## Telangiectasias

As telangiectasias são a segunda característica mais marcante da doença e estão presentes em praticamente todos os pacientes. Em geral elas não aparecem antes dos quatro ou seis anos de idade, embora tenham sido observadas precocemente, ao nascimento, e tardiamente, aos 14 anos de idade<sup>4,7,13,17,21,22</sup>. Embora elas sejam um sinal típico da A-T e seu aparecimento ajude no diagnóstico, muitas vezes não são percebidas até que a ataxia se inicie. Inicialmente são notadas na conjuntiva bulbar, tornando-se mais acentuadas com o tempo, acometendo outras áreas com distribuição simétrica característica: ponte do nariz, fossas antecubital e poplíteas, orelhas e dorso das mãos e dos pés. Cerca de 5% dos pacientes nunca desenvolvem telangiectasias proeminentes<sup>1,4,5,7,12, 13,21,22,24</sup>.

## Desenvolvimento cognitivo

O paciente típico com A-T tem inteligência normal. O

Alguns dos sintomas neurológicos, tais como ataxia, salivação e tremores podem ser parcialmente aliviados pelo uso de vários agentes, entre os quais buspirona, amantadina, metil-escopolamina, hidróclorido de propantolol, propranolol e beta-bloqueadores. Entretanto, em alguns pacientes, esses aumentam a ataxia e a sonolência<sup>7</sup>.

## Prevenção do câncer em heterozigotos

Parece prudente advertir os heterozigotos quanto ao seu possível risco de doenças malignas e oferecer-lhes um programa de prevenção dirigido às neoplasias, já que estas ocorrem, mais frequentemente, em familiares de pacientes com A-T. É especialmente importante começar esse programa precocemente, já que o risco relativo de óbito pela A-T é maior para heterozigotos antes dos 45 anos<sup>61</sup>.

## Prognóstico

A doença é progressiva, com média de idade de óbito de aproximadamente 20 anos, segundo a maioria dos autores<sup>2,14-16</sup>. Entretanto, Gatti *et al* (1991)<sup>4</sup> acreditam que atualmente a A-T tenha uma sobrevida maior, por volta da 4ª e 5ª décadas de vida, ou mesmo até a 6ª década. As duas principais causas de morte são doença pulmonar e câncer, estando a infecção em primeiro lugar e as neoplasias em segundo<sup>2,4,14,15</sup>.

## Referências bibliográficas

1. Stiehm ER. Immunologic Disorders in Infant and Children. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, London: WB Saunders Company;1996; 1084P.
2. Swift M, Heim RA, Lench NJ. Genetic aspects of ataxia-telangiectasia. Adv Neurol. 1993;61:115-125.
3. Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA. Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. Pediatrics. 1998;102(1):98-100.
4. Gatti RA, Boder E, Vinters HV, *et al*. Ataxia-telangiectasia: an interdisciplinary approach to pathogenesis. Medicine (Baltimore). 1991;70(2):99-117.
5. Berg OB. Neurocutaneous syndromes: phakomatosis and allied conditions. In: Swaiman KF. Pediatric neurology – Principles and Practice. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: Mosby-Year Book. 1994;P.1045-1069.
6. Scarpini C, Mondelli M, Guazzi CG, Federico A. Ataxia-telangiectasia: somatosensory, brainstem auditory and motor evoked potentials in six patients. Dev Med Child Neurol. 1996;38:65-73.
7. Gatti RA. Ataxia-telangiectasia. In: The Genetic Basis of Human Cancer. New York: Vogelstein & Kinzler eds. McGraw-Hill. 1998.P.275-300.
8. Taylor AMR, Harnden DG, Arlett CF. Ataxia-telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. Nature (London). 1975;258: 427-429.
9. Shaham M, Voss R, Becker Y. Brief clinical and laboratory observations. Prenatal diagnosis of ataxia-telangiectasia. J Pediatr. 1982;100(1):134-137.
10. Lavin MF, Concannon P, Gatti RA. Eight international workshop on ataxia-telangiectasia (ATW8). Cancer Res. 1999;59:3845-3849.
11. Uhrhammer N, Bay JO, Bignon YJ. Seventh international workshop on ataxia-telangiectasia. Cancer Res. 1998;58:3480-3485.

retardo mental não é uma característica da doença e a maioria dos pacientes tem resultados do quociente de inteligência dentro da média. O desenvolvimento de novas habilidades e a aquisição de novas informações não conseguem acompanhar a evolução da idade cronológica, mas não há evidência de deterioração mental<sup>4,7,12-14,21,22,25</sup>.

### Infecções de repetição

Infecções sinopulmonares de repetição constituem uma outra característica importante da A-T, o que reflete uma imunodeficiência (ID) subjacente<sup>1,2,5,12-14,21,22,24,26,27</sup>. A frequência das infecções varia de 45% a 83% e o seu início pode ocorrer antes mesmo do aparecimento da ataxia ou telangiectasia<sup>1,24,26,28</sup>, sendo mais comum entre três e oito anos de idade<sup>17</sup>. Infecções oportunistas são raramente encontradas em pacientes com A-T<sup>1,4,7,23,24</sup>.

Bronquite, pneumonia, rinite mucopurulenta, otite média e sinusite também estão presentes e progridem para doença pulmonar crônica, com bronquiectasias, fibrose pulmonar, insuficiência respiratória e morte<sup>1,5,13,21,22,24,27,29</sup>. Também foi descrita, em autópsia, a presença de bronquiólite obliterante em quatro pacientes com A-T que apresentavam infecções pulmonares de repetição e morreram de insuficiência respiratória<sup>30</sup>.

Em algumas ID, a incidência de doença gastro-intestinal é mais elevada, entretanto, essa não é uma característica importante de pacientes com A-T<sup>31</sup>.

### Imunodeficiência

A primeira sugestão de que havia uma deficiência imunológica na A-T é encontrada em relatos da década de 50 e início dos anos 60, quando foram descritos pacientes com hipogamaglobulinemia. Desde então, muito tem sido feito para tentar caracterizar as ID na A-T<sup>7,22,26,32-35</sup>.

A maioria dos pacientes apresenta alterações tanto na imunidade humoral quanto na celular, embora nenhuma única anormalidade consistente seja identificada em todos os casos<sup>2,4,7,25,28,31,36,37</sup>.

Há uma evidente heterogeneidade na apresentação da ID ou, preferencialmente, da propensão às infecções, não apenas entre indivíduos de diferentes famílias, mas também dentro de uma mesma família<sup>7,23,38</sup>.

Em relação à imunidade humoral, a deficiência de IgA é encontrada em 60% a 70% dos pacientes com A-T<sup>1,24,27,39-42</sup>. Níveis elevados de IgM têm sido descritos como relativamente comuns nestes pacientes<sup>7,28,39,40</sup>.

Na maioria dos casos, os níveis de IgG se encontram

12. Karpati G, Eisen AH, Andermann F. Ataxia-telangiectasia. *Am J Dis Child*. 1965;110:51-63.

13. Boder E, Sedgwick RP. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent sinopulmonary infections. *Pediatrics*. 1958;21:526-554.

14. Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology. A sign and symptoms approach*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1997.P.230-252.

15. Bressman SB. Inherited and acquired ataxias. In: Roland LP. *Merritt's textbook of Neurology*. 9<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.P.686-694.

16. Klockgether T, Dichgans J. The genetic basis of hereditary ataxia. *Prog Brain Res*. 1997;114:569-576.

17. McFarlin DE, Strober W, Waldmann TA. Ataxia-telangiectasia. *Medicine (Baltimore)*. 1972;51(4): 281-314.

18. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S. A single ataxia-telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science*. 1995;268:1749-1753.

19. Kuljis RO, Aguila MC. Neurodegeneration in ataxia-telangiectasia is caused by *horror auto-toxicus*. *Med Hypotheses*. 1999;52(5):377-382.

20. Teraoka SN, telatar M, Becker-Catania S. Splicing defects in the ataxia-telangiectasia gene, *ATM*: underlying mutations and consequences. *Am J Hum Genet*. 1999;64:1617-1678.

21. Sedgwick RP, Boder E. Progressive ataxia in childhood with particular reference to ataxia-telangiectasia. *Neurology*. 1960;10:705-715.

22. Tadjedin MK, Fraser FC. Hereditary ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). *Am J Dis Child*. 1965;110:64-68.

23. Taylor AMR, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia-telangiectasia. *Blood*. 1996;87(2):423-438.

24. Regueiro JR, Porras O, Lavin M, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia. A primary immunodeficiency revisited. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2000;20(1):177-206.

25. Meyn MS. Ataxia-telangiectasia, cancer and the pathobiology of the *ATM* gene. *Clin Genet*. 1999; 55:289-304.

26. Jason JM, Gelfand EW. Diagnostic considerations in ataxia-telangiectasia. *Arch Dis Child*. 1979;54: 682-686.

27. Waldmann TA, Misiti J, Nelson DL, Kraemer KH. Ataxia-telangiectasia: a multisystem hereditary disease with immunodeficiency, impaired organ maturation, x-ray hypersensitivity, and a high incidence of neoplasia. *Am Intern Med*. 1983; 99:367-379.

28. Bezerra MCGM. Contribuição ao estudo da Ataxia-Telangiectasia: análise de 14 pacientes. São Paulo (Tese de Mestrado). São Paulo (São Paulo): Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina;2000.

29. Sanal O, Ersoy F, Yel L. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol*. 1999;19(5):326-334.

30. Ito M, Nakagawa A, Hirabayashi N, Asai J. Bronchiolitis obliterans in ataxia-telangiectasia. *Acta Pathol Jpn*. 1997;19(2):229-239.

31. Ament ME. Immunodeficiency syndromes and the gut. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1985;114: 127-135.

32. Centerwall WC, Miller MM. Ataxia, telangiectasia and sinopulmonary infections. *Am J Dis Child*. 1958;95:385-396.

33. Gutmann L, Lemli L. Ataxia-telangiectasia associated with hypogammaglobulinemia. *Arch Neurol*. 1963;8:318-327.

34. Young RR, Austen KF, Moser HW. Abnormalities of serum gamma 1<sup>a</sup> globulin and ataxia-telangiectasia. *Medicine (Baltimore)*. 1964;43:423-433.

normais, podendo estar reduzidos em frequências que variam de 2% a 32%, segundo a descrição de diversos autores<sup>29,39,40,43-45</sup>. Deficiência da subclasse IgG2 tem sido observada em 45% a 80% dos pacientes<sup>40,44,45</sup>, com resultados controversos em relação às outras subclasses de IgG<sup>1,7,40</sup>.

A produção de anticorpos em resposta à imunização com antígenos virais ou bacterianos pode estar reduzida em pacientes com A-T<sup>1,7</sup>, conforme observado através da pesquisa de anticorpos aos vírus da poliomielite, toxinas diftérica e tetânica por diversos autores<sup>26,46,47</sup>. Também pode haver uma resposta anticórpica inadequada ao pneumococo<sup>28,29,48</sup>.

Com relação à imunidade celular, cerca de 50% ou mais dos pacientes com A-T apresentam uma discreta mas persistente linfocitopenia, particularmente da subpopulação de linfócitos T CD4+<sup>1,7,28,40</sup>. Os linfócitos podem apresentar uma resposta proliferativa reduzida à estimulação "in vitro" com mitógenos e antígenos específicos e uma capacidade reduzida ou ausente para desenvolver hipersensibilidade tardia<sup>1,7,27,36,41,43,47,49</sup>.

Em relação à quimiotaxia de neutrófilos, os resultados são controversos, tendo sido descrita como reduzida em alguns estudos e normal em outros, assim como os relatos em relação à atividade e ao número de células "natural killer"<sup>7,40</sup>.

### Aspectos genéticos

O gene responsável pela A-T, designado ATM (de A-T mutado), foi localizado no cromossomo 11q22-23, em 1998<sup>50</sup>.

Cerca de 400 mutações no gene ATM já foram identificadas, até o momento, em pacientes com A-T, e a maioria delas parece resultar em proteínas truncadas ou deleções amplas<sup>24,51,52</sup>.

### Instabilidade cromossômica e radiosensibilidade

A natureza pleiotrópica da A-T manifesta-se também no fenótipo celular. Além da instabilidade cromossômica, as células de pacientes com A-T apresentam meia-vida curta, requerem mais fatores de crescimento séricos e têm sensibilidade aumentada à radiação ionizante, bem como a agentes radiomiméticos, tais como bleomicina, actinomicina D e arabinosídeo de citosina (ara -C). A inibição da síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA) e a progressão do ciclo celular provocada pela radiação ionizante estão reduzidas. A falha neste bloqueio pode reduzir o atraso que, em células normais, permite um tempo para reparo, antes que a região danificada seja replicada. Assim, a síntese contínua de DNA, na presença de um dano não reparado, resultaria em morte celular aumentada. Recentes observações sugerem que há um defeito na habilidade para perceber o dano nas células

35. McKusick VA, Cross HC. Ataxia-telangiectasia and Swiss-type agammaglobulinemia. JAMA. 1966;195(9):119-125.
36. Levis WR, Dattner AM, Shaw JS. Selective defects in T cell function in ataxia-telangiectasia. Clin Exp Immunol. 1978;37:44-49.
37. Cohen MM, Levy HP. Chromosome instability syndromes. Adv Hum Genet. 1989;18:43-149.
38. Shiloh Y, Rotman G. Ataxia-telangiectasia and the ATM gene: linking neurodegeneration, immunodeficiency, and cancer to cell cycle checkpoints. J Clin Immunol. 1996;16(5):254-260.
39. Rivat-Peran L, Buriot D, Salier JP. Immunoglobulins in ataxia-telangiectasia: evidence for IgG4 and IgA2 subclass deficiencies. Clin Immunol Immunopathol. 1981;20:99-110.
40. Gatti RA, Bick M, Tam CF. Ataxia-telangiectasia: a multiparameter analysis of eight families. Clin Immunol Immunopathol. 1982;23:501-516.
41. Waldmann TA, Broder S, Goldman CK. Disorders of B cells and helper T cells in the pathogenesis of the immunoglobulin deficiency of patients with ataxia-telangiectasia. J Clin Invest. 1983;71:282-295.
42. Schwartzman JS, Solé D, Naspitz CK. Ataxia-telangiectasia: a clinical and laboratory review study of 14 cases. Allergol et Immunopathol. 1990;18(2):105-111.
43. Epstein WML, Fudenberg HH, Reed WB. Immunologic studies in ataxia-telangiectasia. Int Arch Allergy. 1966;30:15-29.
44. Oxelius V, Berkel AI, Hanson LA. IgG2 deficiency in ataxia-telangiectasia. N Engl J Med. 1982;306(9):515-517.
45. Aucouturier P, Bremard-Oury C, Grisceli C. Serum IgG subclass deficiency in ataxia-telangiectasia. Clin Exp Immunol. 1987;68:392-396.
46. Eisen HA, Karpati G, Laszlo T. Immunologic deficiency in ataxia-telangiectasia. N Engl J Med. 1996;272(1):18-22.
47. Rosenthal IM, Markowitz AS, Medenis R. Immunologic incompetence in ataxia-telangiectasia. Am J Dis Child. 1965;110:69-75.
48. Maranhão MCG, Carvalho BTC, Sampaio MMSS, Solé D, Naspitz CK. Ataxia-telangiectasia (A-T): clinical and immunological evaluation. FASEB Journal. 2000;14(6):A932. Abstract 38.7.
49. Peterson RDA, Kelly WD, Good RA. Ataxia-telangiectasia. Its association with a defective thymus, immunological deficiency disease, and malignancy. Lancet. 1964;30:1189-1193.
50. Gatti RA, Berkel I, Boder E. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. Nature (London). 1988;336(8):577-580.
51. Rotman G, Shiloh Y. ATM: from gene to function. Hum Mol Genet. 1998;7(10):1555-1563.
52. Sandoval N, Platzer M, Rosenthal A. Characterization of ATM gene mutations in 66 ataxia-telangiectasia families. Hum Mol Genet. 1999;8(1):69-79.
53. Swift M, Morrel D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. N Engl J Med. 1991;325(26):1831-1836.
54. DeVries CR, Kaplan GW. An unusual case of urinary incontinence, ataxia-telangiectasia, and metastatic dysgerminoma: case report and review of the literature. Urology. 1997;50(3):453-455.
55. Toledano SR, Lange BJ. Ataxia-telangiectasia and acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 1980;45:1675-1678.
56. Morrell D, Cromartie E, Swift M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia-telangiectasia. J Natl Cancer Inst. 1986;77(1):89-92.
57. Strich SJ. Pathological findings in three cases of ataxia-telangiectasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1966;29:489-499.

A-T e não nos mecanismos de reparo<sup>7,8,16,18,25,27,37</sup>.

Clinicamente, a hipersensibilidade à radiação ionizante vem sendo observada por radioterapeutas há cerca de 30 anos, pelo fato de pacientes com A-T terem desenvolvido seqüelas graves, típicas de doses muito mais elevadas, ao serem tratados com doses convencionais de radiação<sup>7,27</sup>.

Apesar de os heterozigotos A-T (carreadores) serem clinicamente assintomáticos, suas células mostram níveis de sensibilidade à radiação inter-mediários entre aqueles de pacientes com A-T e controles normais. Assim, recomenda-se que a exposição a todos os tipos de radiações ionizantes seja minimizada nestes indivíduos<sup>7</sup>.

### Suscetibilidade ao câncer

Pacientes com A-T têm uma incidência aumentada de câncer. Aproximadamente 38% dos A-T homozigotos apresentam algum tipo de câncer, o que representa um risco de 64 a 184 vezes mais elevado que o da população geral<sup>7,27,53-56</sup>.

Em nosso meio, Schwartzman *et al* (1990) encontraram uma frequência de 42%, para neoplasias malignas, em pacientes com A-T<sup>42</sup>.

As neoplasias linforreticulares são as mais comumente observadas<sup>27,38,55,56</sup>. Durante a infância, os linfomas e as leucemias correspondem a aproximadamente 85% dos tipos de câncer vistos em pacientes com A-T, enquanto uma ampla variedade de tumores sólidos corresponde aos restantes 15%. Após os 20 anos, predominam os tumores epiteliais<sup>7,23,38,54</sup>.

Acredita-se que os A-T heterozigotos também sejam suscetíveis ao desenvolvimento de neoplasias, particularmente câncer de mama. Eles representam cerca de 1% da população geral, constituindo, talvez, 5,4% a 8% de todos os adultos com câncer e 9% a 18% de todas as pessoas com câncer de mama nos Estados Unidos<sup>7,23,25,27,38,53,56</sup>.

Quando se planeja utilizar radioterapia, para tratamento de uma neoplasia, em um paciente com A-T, as doses devem ser reduzidas a aproximadamente 30%, uma vez que eles apresentam hipersensibilidade à radiação ionizante e a drogas específicas para a terapia do câncer<sup>2,7</sup>.

### Alfa-fetoproteína

Níveis séricos de alfa-proteína (AFP) encontram-se elevados na maioria dos pacientes com A-T, podendo estar normais em até 10% dos casos, o que independe de raça ou sexo, e, por isto, é considerada um marcador da doença<sup>1,5,7,15,24,37,40,42</sup>.

A AFP é uma proteína fetal que parece ter um efeito

58. Harley RD, Baird HW, Craven EM. Ataxia-telangiectasia. Arch Ophthalmol. 1967;77:582-592.

59. Aguilar MJ, Kamoshita S, Landing BH, *et al*. Pathological observations in ataxia-telangiectasia. J Neurophatol Exp Neurol. 1968;27:659-676.

60. Itatsu Y, Uno Y. An autopsy case of ataxia-telangiectasia. Acta Pathol Jpn. 1969;19(2):229-239.

61. Swift M, Sholman L, Perry M, Chase C. Malignant neoplasms in the families with ataxia-telangiectasia. Cancer Res. 1976;36:209-215.

### Endereço para Correspondência

Maria Cristina Guerra Maranhão Bezerra  
Rua dos Otonis, 725  
04025-002 - São Paulo - SP  
Tel/fax: 0XX-11-5579.1590 / 5574.0548

supressor sobre o desenvolvimento do sistema imunológico e suas funções<sup>7,24,32</sup>. Ela atinge sua concentração máxima por volta da 13ª semana de gestação, apresentando níveis em sangue de cordão umbilical muito mais elevados que os observados em adultos. Esses níveis declinam progressivamente até atingirem valores próximos aos de adultos por volta dos oito meses de vida<sup>5,7</sup>.

### **Outras alterações**

Alterações da ectoderme também podem ser observadas na A-T. Pacientes jovens frequentemente apresentam cabelos grisalhos, atrofia cutânea e queratose, adquirindo uma aparência de envelhecimento precoce<sup>4,7,15,24,27</sup>.

Mudanças na pigmentação da pele são frequentes, em geral apresentadas como hipo ou hiperpigmentação. Também têm sido descritas, por alguns autores, alterações carcinomatosas das células basais<sup>4,13,24,27,42</sup>.

Com relação ao sistema endócrino, verifica-se um desenvolvimento retardado ou ausente das características sexuais secundárias<sup>7,17,24,27</sup> e desenvolvimento de diabetes insulino-resistente em alguns pacientes<sup>2,7,24,27</sup>.

Retardo do crescimento é comumente observado nas crianças com A-T, ocorrendo em até 75% deles, mas os níveis de hormônio do crescimento parecem estar normais. Na época da adolescência, o peso e a estatura dos pacientes encontram-se abaixo do percentil três. As causas não são bem conhecidas. Parece provável que, na puberdade, os pacientes sejam capazes de atingir estatura dentro do limite normal<sup>4,7,17,27,37</sup>.

### **Patologia**

A lesão mais evidente no sistema nervoso central (SNC), por ocasião do exame pós-morte, é a atrofia do córtex cerebelar, com perda de células de Purkinje e células granulares, o que é mais evidente no vermi cerebelar<sup>7,17,32</sup>.

Anormalidades cerebrais não são significativas<sup>32</sup>. A duramáter e as leptomeninges, em geral, encontram-se normais, da mesma forma que parece não haver nenhuma anormalidade vascular no SNC<sup>17</sup>.

Hipoplasia do timo e de todo o sistema retículo-endotelial é um achado praticamente constante na A-T. Em muitos pacientes o timo está ausente e, quando presente, em geral mostra-se atrofiado, com deficiência ou ausência dos corpúsculos de Hassal<sup>57-60</sup>.



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

**A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.**  
Copyright 2001- SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000