

Ataxia-telangiectasia - caso clínico

Estela Veiga¹, Maria José Fonseca², Manuela Gaspar¹, Luís Caturra¹

RESUMO

A ataxia-telangiectasia (AT) é uma doença genética, autossómica recessiva, causada pela mutação do gene ATM, localizado no cromossoma 11q22-23. O diagnóstico é essencialmente clínico, caracterizando-se por ataxia, apraxia oculomotora, telangiectasias óculo-cutâneas e uma imunodeficiência primária combinada. O prognóstico é reservado, sendo a causa de morte mais frequente a infecção, seguida de doença neoplásica.

Pretendemos salientar o valor da hipótese de diagnóstico, que poderá ser baseada em características puramente clínicas, mas que poderá passar despercebida aos clínicos, sem experiência anterior neste tipo de patologia.

Discute-se a importância do estabelecimento do diagnóstico o mais precocemente possível, numa patologia de evolução grave e progressiva, na qual será fundamental um rastreio precoce das possíveis complicações. Salienta-se a possibilidade de diagnóstico prenatal.

Palavras-chave: ataxia-telangiectasia, apraxia oculomotora, diagnóstico pré-natal.

Nascer e Crescer 2005; 14 (1): 23-25

INTRODUÇÃO

A ataxia-telangiectasia (AT), inicialmente designada por Síndrome Louis-Bar, é uma patologia multi-sistémica complexa, autossómica recessiva com penetrância completa, localizando-se o gene mutado ATM (ataxia-telangiectasia

mutado) no cromossoma 11q22-23.^(1,2,3,4,5,6) Este gene é responsável pela codificação de uma proteína ATM envolvida na resposta celular à lesão de DNA quando ocorrem mutações, pelo que esta doença pode ser classificada como um síndrome de instabilidade cromossómica. A incidência é rara, de 1/300 000, não ocorrendo predomínio de sexo ou raça.⁽³⁾

Clinicamente caracteriza-se por início de ataxia nos primeiros anos de vida, telangiectasias oculares e cutâneas, imunodeficiência e envelhecimento prematuro⁽⁴⁾. Apraxia ocular, coreoatetose, hipotonia, arreflexia e atraso de crescimento e do desenvolvimento psicomotor podem estar presentes.

Alguns centros propõem critérios de diagnóstico que incluem crianças com mais de um ano de idade com ataxia ou descoordenação motora significativa, com níveis de a-fetoproteína pelo menos o dobro do limite superior do normal. Outras características clínicas incluem 3 das 4 a seguir apresentadas: 1) apraxia oculomotora; 2) telangiectasia ocular; 3) ataxia da marcha com base inapropriadamente estreita; 4) défice de Imunoglobulinas (Igs)⁽³⁾. Para os doentes com menos de 3 critérios, é necessária a confirmação de indução aumentada de quebras cromossómicas pela radiação. Familiares de doentes com AT com mais de 1 ano de idade e ataxia só necessitam de confirmação de valor elevado de a-fetoproteína.⁽³⁾

Com este caso clínico pretendemos salientar o valor de um alto grau de suspeição diagnóstica, que poderá ser baseado em características puramente clínicas, mas que poderão passar despercebidas aos clínicos, sem experiência anterior neste tipo de patologias.

Discute-se a importância de um diagnóstico diferencial o mais precoce possível, numa patologia de evolução grave e progressiva, na qual será fundamental um rastreio das possíveis complicações. Salienta-se a importância de um diagnóstico precoce para que possa ser oferecida a esta família a possibilidade de um diagnóstico pré-natal futuro.

CASO CLÍNICO

Rapaz de 3 anos de idade, 3º filho de pais não consanguíneos, sem antecedentes familiares relevantes. Gesta IV, para III (1 aborto espontâneo). A gravidez foi vigiada e decorreu sem complicações. O parto foi eutócico, às 38 semanas, com índice de Apgar 9/10. A somatometria foi adequada (peso-3050g, comprimento-46,5cm e perímetro cefálico-34cm) e o período neonatal decorreu sem problemas.

O desenvolvimento estaturoponderal até aos 22 meses no parâmetro peso seguiu os percentis P 25-50 e, a partir daí, desceu para valores inferiores ao percentil 5. O comprimento até aos 6 meses seguiu o P25-50, dos 6 aos 22 meses, no P10-25 e posteriormente no P5. O perímetro cefálico manteve-se no P25-50.

O desenvolvimento psicomotor foi adequado: sorriso-1 mês, controle cefálico-3 meses, sentar sem apoio-6 meses, andar-12 meses, primeiras palavras-13 meses, frases curtas-22 meses, controle de esfíncteres-3 anos. A realçar história de desequilíbrio e quedas frequentes desde os 18 meses de idade. Antecedentes de 2 otites médias agudas no primeiro ano de vida e varicela não complicada aos 13 meses.

¹ Serviço Pediatria Hospital S. Bernardo

² Neuropediatria Hospital Garcia de Orta

Sem antecedentes de infecções pulmonares.

Aos 22 meses de idade recorreu ao serviço de urgência (SU) na sequência de queda com traumatismo craniano simples. Ao exame objectivo apresentava uma marcha atáxica, sem dismetria ou apraxia ocular. O restante exame objectivo era normal. A hipótese de diagnóstico mais importante a excluir, pela sua gravidade, era uma neoplasia do sistema nervoso central, pelo que em situação de urgência efectuou Tomografia Axial Computorizada crânio-encefálica que foi normal. A Ressonância Magnética Nuclear crânio-encefálica (RMN CE) e do neuro-eixo não mostraram alterações. Com o diagnóstico de ataxia crónica de etiologia a esclarecer foi referenciada à consulta de Neuropediatria. As hipóteses de diagnóstico colocadas foram ataxia-telangiectasia, apesar de não serem evidentes alterações cutâneas ou oculares, ataxia recessiva com apraxia ocular, ataxia de Friedreich, abetalipoproteíemia, défice de vitamina E ou doença mitocondrial. Dos exames auxiliares de diagnóstico realizados destaca-se o aumento da α -fetoproteína para valores quase seis vezes superior ao valor normal (63,2 ng/ml – normal <13,4), sendo que o hemograma, colesterol e vitamina E, aminoácidos séricos e urinários, ácidos orgânicos na urina não revelaram alterações. O estudo das imunoglobulinas foi normal. Para consolidação do diagnóstico efectuou-se pesquisa de anomalias cromossómicas induzidas pela radiação na criança e nos pais, que foi positiva. O estudo molecular para identificação da mutação envolvida está em curso.

A consulta aos 30 meses revelou telangiectasias oculares discretas, marcha atáxica sem aparente agravamento, sem apraxia ocular ou disartria evidente; os reflexos ósteo-tendinosos não pareciam diminuídos.

Aos 3 anos de idade, não se verificou agravamento do quadro neurológico, embora já se observem mais telangiectasias oculares (Fig.1) e algumas nos pavilhões auriculares. Até à data não ocorreram infecções que justificassem qualquer terapêutica ou internamento.



Figura 1 - Telangiectasias oculares aos 3 anos de idade.

(Fotografia autorizada pelos pais)

DISCUSSÃO

No caso clínico apresentado, o sintoma de apresentação da doença foi a ataxia cerebelar desde os 18 meses de idade, não muito valorizada até ocorrer o traumatismo craniano que o levou ao SU, sendo o desenvolvimento psicomotor aparentemente adequado até então.

Na avaliação inicial a prioridade foi excluir lesão expansiva do sistema nervoso central, sendo posteriormente avaliado em consulta com o diagnóstico provável de ataxia-telangiectasia *versus* ataxia com apraxia oculomotora. Estudos metabólicos excluiram outras causas de ataxia cerebelosa e, a elevação de α -fetoproteína e aumento da sensibilidade à radiação dos linfócitos e fibroblastos, suportaram o diagnóstico clínico. No período de seguimento de 12 meses desenvolveu discretas telangiectasias auriculares e oculares, que confirmaram clinicamente o diagnóstico. Apesar da substancial variabilidade fenotípica dos doentes com AT, parece haver uma característica progressão da doença, embora os domínios funcionais do cérebro sejam afectados de forma variável.⁽³⁾

AAT é uma doença multissistémica, em que a ataxia de início progressivo é, habitualmente, o sintoma de apresentação. Frequentemente, as características mais típicas, como as telangiectasias e apraxia oculomotora, são de aparecimento muito mais tardio e em raros casos poderão mesmo nem apa-

recer. O diagnóstico é essencialmente clínico, sendo que neste caso apenas a ataxia, suportada pelos exames laboratoriais fizeram o diagnóstico. O papel da RMN CE é importante para exclusão de lesão neoplásica bem como para auxiliar diagnóstico, evidenciando sinais de atrofia cerebelar.^(7,8)

O prognóstico é reservado, com deterioração neurológica progressiva e a maioria perde a autonomia da marcha na idade pré-púbere ou púbere e sobrevive apenas até às 2ª e 3ª décadas de vida⁽³⁾. Uma minoria sobrevive até à 4ª década.⁽⁵⁾ Todavia, apesar do carácter progressivo da doença a evolução poderá ser muito variável e é difícil prever a morbilidade de determinado indivíduo. Mesmo em familiares com defeitos genéticos idênticos, algumas crianças têm predominantemente dificuldades neurológicas, enquanto que outras têm infecções recorrentes.

Um estudo de 100 doentes com AT do *Jonhs Hopkins Clinical Center* revelou que o deficit de imunoglobulinas (Ig) é frequente, afectando a Ig G4 em 65% dos doentes, a Ig A em 63%, IgG2 em 48%, IgE em 23% e a Ig G em 18%. A linfopenia ocorre em 71% dos casos, com redução dos linfócitos B em 75%, linfócitos T CD4 em 69% e linfócitos T CD8 em 51%. Não parece haver um agravamento progressivo das anomalias imunológicas com a idade. Apesar da elevada prevalência de anomalias

imunológicas laboratoriais, as infecções sistêmicas bacterianas, virais e infecções oportunistas parecem ser pouco frequentes na AT.⁽⁴⁾ No nosso caso, não se tem verificado infecções frequentes ou graves, nem alterações dos níveis de Igs. Todas as infecções, quando presentes devem ser tratadas imediatamente com antibioterapia. Apesar de as infecções sinopulmonares serem as mais frequentes é importante minimizar os exames radiológicos, pelo risco que têm em aumentar o risco de neoplasias.⁽⁹⁾

Apesar de não existir uma terapêutica curativa, é fundamental um acompanhamento regular destas crianças para prevenção das infecções sinopulmonares, principal causa de mortalidade, bem como o rastreio precoce de neoplasias, essencialmente linforreticulares, também frequentes. É importante encorajar estas crianças a permanecerem activas, frequentar a escola regular com os apoios adequados às suas dificuldades e assegurar também apoio psicológico. É também, de igual importância, efectuar um diagnóstico precoce, para que possa ser oferecida à família uma vigilância adequada de saúde.

A existência de uma grande variabilidade de mutações torna, por vezes, muito complicada a identificação da mutação, que habitualmente é específica dessa família. No entanto, é importante o diagnóstico pré-natal nas mães que pretendem ter mais filhos. A identificação da mutação pode ser útil na identificação de outros heterozigotos na família, que têm risco acrescido de neoplasia da mama e cardiopatia isquémica. O rastreio nestas mulheres não é específico, mas segue o mesmo protocolo que as filhas de mães com cancro de mama. Não está provado o aumento de incidência de outras neoplasias nos portadores da mutação, relativamente à população em geral, nomeadamente de cancro de ovário, pulmão, pâncreas, tiróide, rim, estômago, fígado ou leucemia.⁽⁹⁾

ATAXIA-TELANGIECTASIA - A CASE REPORT

ABSTRAT

Ataxia-telangiectasia (AT) is a autosomal recessive disorder, resulting from a mutation of the ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene which is located in chromosome 11q22-23. The diagnosis is essentially clinical, characterized by gait ataxia, oculomotor apraxia, oculocutaneous telangiectasia and a combined primary immunodeficiency. Prognosis is reserved; infection is the most frequent cause of death, followed by neoplastic disease.

This case illustrates the importance of a high degree of suspicion which can be based on clinical criteria to establish the diagnosis.

The authors emphasize the importance of an early diagnosis in this disorder (that has a severe and progressive evolution) to allow the screening of possible complications and prenatal diagnosis.

Key-words: Ataxia, telangiectasia, oculomotor apraxia, prenatal diagnosis.

Nascer e Crescer 2005; 14 (1): 23-25

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Gonçalves S, Carrilho I, Marques L, Barbot C. Ataxia-Telangiectasia-Caso Clínico. Acta Pediátrica Port. 2002;4 (33): 283-6.
- 2 - Neto M, Figueiredo A, Lopes B. Caso Clínico Ataxia-telangiectasia. Actualidades Pediátricas 2000; 3:30-32.
- 3 - Crawford TO, Madir AS, Lefton-Greif, Goodman SN, Goodman BK, Sengul H, Lederman HM. Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia. Neurology, 2000; 154 (7):1505-09.
- 4 - Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Wilkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. The Journal of Pediatrics 2004;144(4); 505-511.

5 - Dork T, Bendix-Waltes R, Wegner RD, Stumm M. Slow progression of ataxia-telangiectasia with double missense and in frame splice mutations. Am J Med Genet. 2004, 126A (3):272-277.

6 - Barbot C, Coutinho P, Chorão R, Ferreira C, Barros J, Fineza I, Dias K, Guimarães A, et al. Recessive ataxia with ocular apraxia. Review of 22 Portuguese Patients. Arch Neurol 2001; 58: 201-205.

7 - Mostofsky SH, Kunze JC, Cutting LE, Lederman HM, Denckla MB. Judgment of duration in individuals with ataxia-telangiectasia. Dev. Neuropsychol. 2000; 17(1): 63-74.

8 - Tavani F, Zimmerman RA, Berry GT, Sullivan K, Gatti R, Bingham. Ataxia-Telangiectasia: the pattern of cerebellar atrophy on MRI. Neuroradiology 2003; 45 (5): 315-9.

9 - Geoffrey-Perez B, Janin N, Ossian K, Laugé A, Croquette MF, Griscelli C, Debré M, et al. Cancer risk in heterozygotes for Ataxia-telangiectasia. Int. J. Cancer 2001; 93: 288-293.

10 - Aparício J, Bélanger-Quintana A, Suárez L, Mayo D, Benítez J, Díaz M, Escobar H. Ataxia with isolated Vitamin E Deficiency: Case Report and Review of the Literature. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2001; 33: 206-210.

Correspondência:

Estela Veiga
Pcta. Jaime HP Junqueiro, nº 1-2º frt
2900-700 Setúbal
vilamaior@academiadogosto.com