



# Síndrome de ataxia telangiectasia sem ataxia: relato de caso

*Ataxia-telangiectasia syndrome without ataxia: a case report*

María Claudia Ortega López, MD<sup>1</sup>; Ágatha León Quintero, MD<sup>1</sup>

## RESUMO

A síndrome de ataxia telangiectasia (AT) é uma síndrome complexa, com herança autossômica recessiva, de baixa incidência, que envolve múltiplos órgãos. É caracterizada por distúrbios neurológicos, ataxia cerebelar progressiva, imunodeficiência variável com susceptibilidade aumentada a infecções sinopulmonares, hipersensibilidade aos raios-X, telangiectasias óculo-cutâneas, predisposição para tumores, instabilidade cromossômica e altos níveis de alfa-fetoproteína. A maior parte das mutações identificadas no gene AT mutado (gene ATM) causam truncamento da quinase de ATM, responsável pela reparação de DNA e regulação do ciclo celular. Descrevemos paciente do sexo feminino de 8 anos de idade, de pais não consanguíneos, com antecedentes de infecções recorrentes, telangiectasia ocular, apraxia ocular, *deficit* de crescimento, sem outros sintomas neurológicos associados, marcha normal, e sem ataxia. A paciente apresentava níveis de imunoglobulinas IgA, IgG e IgE baixos, com o aumento da classe IgM, linfócitos T normais e níveis de alfa-fetoproteína muito elevados. AT relativamente leve foi suspeitada. Análise genética revelou a presença de duas variantes na sequência codificante do gene ATM. A primeira é uma deleção de um nucleotídeo na posição 3802 (c.3802delG), que resulta na síntese de proteína truncada (p.Val1268Xfs). A segunda variante é uma mutação homozigótica missense (c.5948 A>G), que no nível da proteína leva à substituição de asparagina (Asn) por serina (Ser) na posição 1983 (p.Asn1938Ser). O diagnóstico de síndrome de AT foi confirmado na ausência de ataxia, como uma apresentação rara da doença.

**Descritores:** Síndromes de imunodeficiência, ataxia telangiectasia, ataxia.

## ABSTRACT

Ataxia-telangiectasia syndrome (AT) is a complex syndrome with an autosomal recessive inheritance pattern and a low prevalence, which involves multiple organs. It is characterized by neurological disorders, progressive cerebellar ataxia, variable immunodeficiency with increased susceptibility to recurrent sinopulmonary infections, X-ray hypersensitivity, oculocutaneous telangiectasia, predisposition to neoplasia, chromosomal instability, and high alpha-fetoprotein levels. Most mutations detected in the AT mutated gene (ATM gene) cause truncation of the ATM protein kinase, which is responsible for repairing DNA and regulating cell cycle. We describe the case of an 8-year old girl, daughter of non-consanguineous parents, who had a history of recurrent infections, ocular telangiectasia, ocular apraxia, failure to thrive, and no associated neurological symptoms, normal walking movements, and no ataxia. Serum levels of immunoglobulins IgA, IgG, and IgE were low, with increased IgM levels, normal T lymphocytes, and very high alpha-fetoprotein levels. Relatively mild AT was suspected. Genetic analysis revealed the presence of two variants within the ATM gene coding sequence. The first one was the deletion of a nucleotide in position 3802 (c.3802delG), resulting in the synthesis of a truncated protein (p.Val1268Xfs). The second variant was a homozygous missense mutation (c.5948 A>G); at the protein level, this mutation leads to replacement of asparagine (Asn) with serine (Ser) at position 1983 (p.Asn1938Ser). The diagnosis of AT syndrome was confirmed, even in the absence of ataxia, as a rare presentation of the disease.

**Keywords:** Immunologic deficiency syndromes, ataxia telangiectasia, ataxia.

<sup>1</sup> Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital Universitario Infantil de San José, Bogotá, Colombia.

**Correspondência para:**  
María Claudia Ortega Lopez  
E-mail: mcol19@yahoo.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 16/02/2015,  
aceito em 5/12/2016.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de ataxia telangiectasia (AT), também conhecida como síndrome de Louis-Bar, é uma doença neurodegenerativa com envolvimento sistêmico, de herança autossômica recessiva, sendo encontrados portadores heterozigotos em 1-2% da população<sup>1</sup>. A incidência de AT é de 1 em cada 40.000 a 100.000 nascimentos<sup>2</sup>. É uma doença heterogênea por envolvimento clínico e genético, caracterizada por ataxia cerebelar, telangiectasias oculocutâneas, infecções respiratórias recorrentes, imunodeficiência variável humoral e celular, alta incidência de malignidade, hipersensibilidade à radiação ionizante, instabilidade cromossômica e altos níveis de alfa-fetoproteína. Telangiectasias se desenvolvem entre 3-6 anos de idade e têm localização predominantemente na conjuntiva bulbar, e em superfície de orelhas e cotovelos<sup>3</sup>. Os sintomas neurológicos são de início precoce, principalmente na forma de ataxia cerebelar. Gatti e cols. relataram que ataxia tipicamente se observava após o início da marcha (12-14 meses), e distúrbios do movimento podem progredir até a necessidade de uma cadeira de rodas (10-11 anos)<sup>1-4</sup>. Há relatos na literatura de apresentação exclusiva de manifestações cutâneas e imunodeficiência combinada sem distúrbios neurológicos<sup>5</sup>.

Imunoglobulinas A e E são alteradas, assim como imunoglobulinas G e M. Células T imaturas expressam receptores gama/delta ao invés de receptores alpha/beta, estabelecendo linfopenia progressiva de linfócitos T e B. Linfócitos T CD4<sup>+</sup> morrem seletivamente, levando a uma inversão da razão CD4/CD8<sup>6</sup>. Um terço dos pacientes com AT desenvolvem malignidades relacionadas com translocações cromossômicas e quebra excessiva do DNA, o que caracteriza a instabilidade genética da doença, sendo o linfoma a sua forma mais comum<sup>7</sup>. Os tumores de células T são 4 a 5 vezes mais frequentes do que os tumores de células B<sup>4</sup>. Depois de 20 anos de vida, pode aumentar a frequência de tumores epiteliais<sup>8</sup>.

Ataxia telangiectasia é causada por mutações no gene da Ataxia Telangiectasia Mutada (ATM), que codifica uma proteína do mesmo nome. O papel primário da ATM é a coordenação de vias de sinalização intracelular em resposta a quebras no DNA de dupla hélice, *stress* oxidativo e outros tipos de *stress* genotóxico. O gene da ATM está localizado no locus de 11q22-23<sup>9</sup>, e codifica uma enzima que está envolvida em etapas de controle do ciclo celular, transporte intracelular e em respostas celulares a danos no DNA, cuja função principal é a de proteger o genoma. Sintomas de AT ocorrem como um resultado da perturbação na resposta a danos no DNA<sup>10</sup>.

Manifestações clínicas da síndrome ocorrem inequivocamente na maioria dos pacientes, no entanto, existe

um certo grau de variação tanto da gravidade como da expressão fenotípica em alguns casos<sup>11</sup>. Um exemplo disso é o envolvimento neurológico, que apresenta início tardio lentamente progressivo, ou manifestações leves em casos raros<sup>12</sup>. Folgari e cols. relataram o caso de uma criança de 3 anos com síndrome de AT que apresentou granulomatose exclusivamente cutânea e imunodeficiência combinada grave, sem comprometimento neurológico<sup>5</sup>. Loeb et cols. relataram dois pacientes com neoplasia linfóide, que receberam tratamento com quimioterapia e apresentaram ataxia, considerada inicialmente secundária à toxicidade do tratamento; posteriormente verificaram que a neoplasia e a ataxia faziam parte da Síndrome AT<sup>13</sup>. Trimis e cols. descreveram o caso de uma criança de 6 anos com história familiar de câncer de mama, que apresentou telangiectasia ocular e infecção sinopulmonar sem melhora. Foram realizados estudos imunológicos e genéticos que confirmaram o diagnóstico de síndrome AT sem comprometimento neurológico<sup>14</sup>. O último caso foi registrado em 2013, de uma paciente de 60 anos que iniciou com ataxia aos 52 anos e apresentava telangiectasias faciais. Tinha história pouco clara de coreoatetose na infância, e ausência de história pessoal ou familiar de infecção ou câncer<sup>15</sup>.

O seguinte relato de caso destaca a variabilidade clínica da doença, iniciando com imunodeficiência e telangiectasias oculocutâneas, sem apresentação de sintomas neurológicos, particularmente ataxia, e com diagnóstico de síndrome de AT confirmado por estudo genético.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 8 anos de idade, filha de pais não consanguíneos, resultado da primeira gravidez a termo, peso normal, saudável ao nascer sem complicações, sem história familiar de doenças relevantes. Apresentou desenvolvimento neurológico normal: sentou-se aos seis meses, rastejando aos oito meses, andou aos 12 meses, palavras dissilábicas aos 18 meses, justapostas aos dois anos, e frases simples aos três anos. A partir de 6 meses de idade passou a apresentar infecções de repetição: bronquiolite, pneumonia bacteriana, sinusite, infecções de ouvido e infecções do trato urinário, necessitando de tratamento hospitalar com antibióticos de amplo espectro. Aos 4 anos de idade, procura pela primeira vez o Hospital Universitário Infantil de San José com pneumonia bacteriana associada a componente broncoobstrutivo grave, deficiência de crescimento e desnutrição crônica. Por evolução lenta e persistência da infecção, foi estudada por imunologista pediátrica, que encontrou otorreia fétida bilateral, pneumonia bacteriana, telangiectasia em olhos (Figura 1A) e orelhas, sem comprometimento

neurológico. Teve alta com suspeita clínica de síndrome de imunodeficiência primária possivelmente AT, sendo encomendados estudos.

A tomografia computadorizada de tórax mostrou bronquiectasias císticas comprometendo as vias aéreas periféricas e centrais, e sinais de aprisionamento aéreo. Exames laboratoriais revelaram: eletrólitos no suor 38 mmol/L (valor normal < 40 mmol/L); níveis de imunoglobulinas IgA 0,0 mg/dL (valor de referência VR 58-317 mg/dL); IgG 0,1 mg/dL (VR 805-2421 mg/dL); IgM 4,9 g/L (VR 4.5-25 g/L); IgE não detectável < 1 UI/mL (VR 1-87 UI/mL). Fenotipagem de linfócitos mostrou: células T CD4+ = 396, CD8+ = 922, CD3+ = 1346, CD4/CD8: 0,43, em níveis normais. Alfa-fetoproteína foi muito elevada, de 89,12 ng/mL (valor de referência até 9 ng/mL).

Desde os 4 anos de vida a criança vem sendo tratada com imunoglobulina humana IV (900 mg/kg/dose) a cada 21 dias. Atualmente em uso de imunoglobulina subcutânea 200 mg/kg semanalmente, com o que apresentou evolução satisfatória e diminuição significativa das infecções. Aos 7 anos, foi estudada por neurologia pediátrica, por alteração dos movimentos oculares e cefaleia persistente, com apraxia ocular como único achado neurológico, sem ataxia. Ressonância nuclear magnética (RNM) mostrou atrofia simétrica dos hemisférios cerebelares (Figura 1B).

O estudo genético incluiu cromatografia em que as sequências da paciente foram comparadas com as sequências de tipo selvagem de referência. Duas variantes foram identificadas na sequência codificante do gene ATM. A primeira é uma variação heterozigótica em que ocorre deleção de um nucleotídeo na posição 3802 (c.3802delG) (Figura 2A), levando à síntese de proteína truncada (p. Val1268Xfs), já descrita na literatura<sup>16</sup>. A segunda variante é uma mutação missense homozigótica (c. 5948 A> G) não sinônima, que ao nível da proteína, leva à mudança de uma asparagina (Asn) por uma serina (Ser) na posição 1983 (p.As1983Ser) (Figura 2B), já relatada em banco de dados (dbSNP: rs659243)<sup>17</sup>.

## DISCUSSÃO

Este caso mostra a variabilidade clínica da síndrome AT; a paciente apresenta-se com imunodeficiência severa e achados clínicos de telangiectasia ao exame ocular, sem comprometimento neurológico. Com o estudo genético, foram encontradas duas variantes identificadas na sequência codificante do gene ATM: c.3802delG (p.Val1268Xfs); e c.5948A>G (p.As1983Ser), previamente descritas na literatura. Posteriormente, aos 7 anos de idade, a paciente apresentou apraxia ocular e atrofia cerebral na ressonância magnética, sem ataxia. Heterogeneidade genética e alélica pode

ser explicada pela presença de alterações genéticas adicionais. Uma mutação conhecida como 5762ins137 esteve associada com retardo da deterioração neurológica, sintomas de início tardio, radiosensibilidade intermediária, e menor ou nenhum risco de câncer. Mutações 7271T> G e 8494C> T têm sido associadas ao fenótipo médio e maior expectativa de vida. No entanto, o baixo número de indivíduos e a falta de homozigotos para estas mutações, dificultam correlações estatisticamente significantes<sup>8,11</sup>.

O risco de câncer e radiosensibilidade em heterozigotos ATM é quatro vezes maior do que na média da população, particularmente risco de câncer de mama. Os riscos dependem de fatores como tipo de tumor, idade de início do câncer, e se o heterozigoto carrega uma mutação *non-sense* ou uma mutação truncada. Estudos epidemiológicos sugerem que os portadores de ATM têm um risco aumentado para doença coronária. Diagnóstico precoce da síndrome AT é importante para a prevenção e tratamento de complicações associadas à imunodeficiência e ao defeito de reparo de DNA, diminuindo riscos de danos cromossômicos e malignidade linforreticular devido à radiação ionizante.

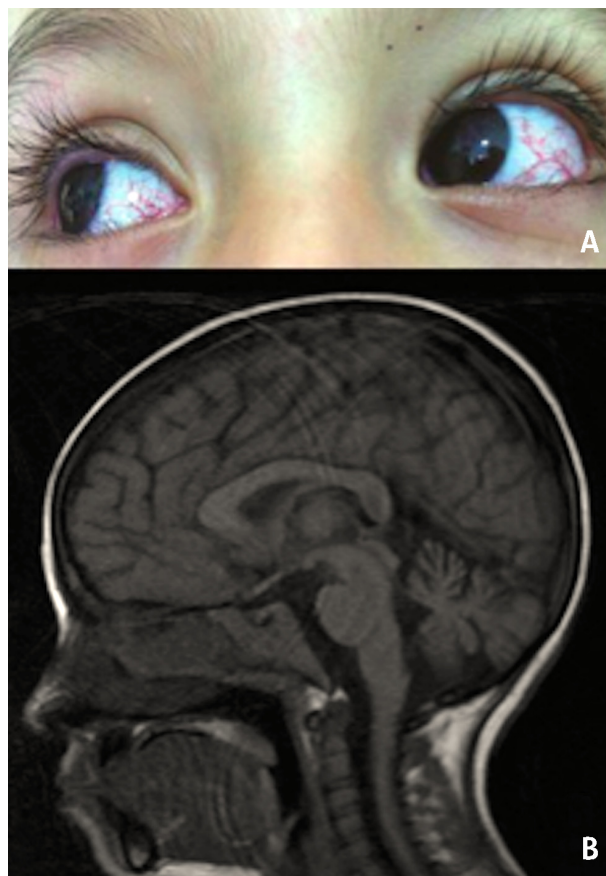
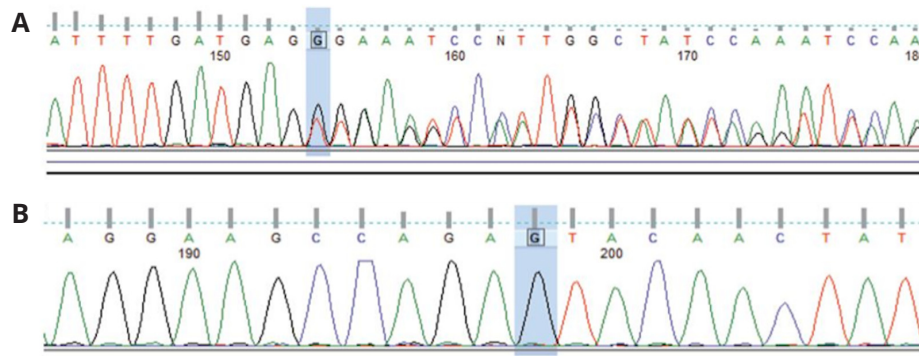


Figura 1 - A) Telangiectasia ocular. B) Ressonância nuclear magnética do cérebro, mostrando atrofia de hemisférios cerebelares e vermis



**Figura 2 -** Cromatografia da sequência codificante do gene ATM. **A)** Cromatograma indicando a mutação heterozigótica c.3802delG. **B)** Cromatograma indicando mutação homozigótica c.5948 A>G

## AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial aos médicos Drs. Anete Grumach, Ricardo Sorensen, Carlos Restrepo e Alfonso Suárez por suas sugestões, correções e suporte acadêmico.

## REFERÊNCIAS

- Gatti RA. Ataxia-telangiectasia. In: Scriver CR, Beaudat AL, Sly WS. Metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8ª ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 705-32.
- Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet.* 1986;39:573-83.
- Muci R, González D, Ravel M. Síndrome de ataxia telangiectasia (enfermedad de Louis Barr). Una rara facomatosis. *Gac Méd Caracas.* 2013;121:52-6.
- Sharma A, Buxi G, Yadav R, Kohli A. Ataxia telangiectasia: a report of two cousins and review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011;32:217-22.
- Folgori L, Scarselli A, Angelino G, Ferrari F, Antocchia A, Chessa L, et al. Cutaneous granulomatosis and combined immunodeficiency revealing Ataxia-Telangiectasia: A case report. *Ital J Pediatr.* 2010;36:29.
- Regueiro J, Porras O, Lavin M, Gatti R. Ataxia telangiectasia: a primary immunodeficiency revisited. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2000;20:177-206.
- Viniou N, Terpos E, Rombos J, Vaiopoulos G, Nodaras K, Stamatopoulos K, et al. Acute myeloid leukemia in a patient with ataxia telangiectasia: a case report and review of literature. *Leukemia.* 2001;15:1668-70.
- Gatti R. Ataxia-Telangiectasia. 1999 Mar 19 [Updated 2010 Mar 11]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., eds. Gene Reviews [Internet]. Seattle(WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468>
- Gatti RA, Berkel I, Boder E, Breedt G, Charney P, Concannon P, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature.* 1988;336:577-80.
- Verhagen MM, Last JI, Hogervorst FB, Smeets DF, Roelveland N, Verheijen F, et al. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: A genotype - phenotype study. *Hum Mutat.* 2012;33:561-71.
- McConville C, Stankovic T, Byrd P, McGuire G, Yao Q, Lennox G, et al. Mutations associated with variant phenotypes in Ataxia-Telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 1996;59:320-30.
- Taylor A, Byrd P. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol.* 2005;58:1009-15.
- Loeb M, Lederman H, Winkelstein JA. Lymphoid malignancy as a presenting sign of ataxia-telangiectasia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:464-7.
- Trimis GC, Athanassaki CK, Kanariou MM, Giannoulia-Karantana AA. Unusual absence of neurologic symptoms in a six - year old girl with ataxia - telangiectasia. *J Postgrad Med.* 2004;50:270-1.
- Sharrack N, Newrich L, Hadjivassiliou M. A late onset Ataxia with telangiectasia. *J Neurol Psychiatric.* 2013;84:e2 doi:10.1136/jnnp-2013-306573.141.
- Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, et al. ATM mutations and phenotypes in ataxia-telangiectasia families in the British isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma and breast cancer. *Am J Hum Genet.* 1998;62:334-5.
- dbSNP. Public database of short genetic variations. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?searchType=ad hoc\\_search&type=rs&rs=rs659243](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=ad hoc_search&type=rs&rs=rs659243). [Consultado em 10 de março de 2014].