

ATAXIA-TELANGIECTASIA

REGISTRO DE 4 CASOS

*JOSÉ C. DE FARIAS BRITO **
*JOSÉ A. GONÇALVES DA SILVA ***
*PAULO V. DA NOBREGA ****

A denominação ataxia-telangiectasia (AT) foi proposta, em 1957, por Boder e Segdwick³. De acordo com vários trabalhos da literatura^{2,4,15,23} é também conhecida como síndrome de Me. Louis Bar, embora a primeira descrição da doença coubesse a Syllaba e Henner, em 1926.

É uma enfermidade de caráter hereditário, de transmissão autossômica recessiva, com alta incidência familiar, acometendo todas as raças e sem predileção de sexo. A incidência na população é de 1:40.000, segundo Swift²². A doença é de repercussão multissistêmica^{2,3,4,7,9,10,11,15,16,19,20,21,23} com dados clínicos que se aproximam das degenerações espinocerebelares e das facomatoses. Apesar do polimorfismo do quadro clínico, são características da síndrome a ataxia cerebelar, telangiectasias cutâneo-mucosas e história de infecções repetidas. Os distúrbios cerebelares são do tipo misto e de predominância axial. As telangiectasias localizam-se principalmente nas conjuntivas bulbares e regiões da pele expostas ao sol. As complicações infecciosas ocorrem com maior frequência nos seios paranasais e pulmões^{2,3,9,11,15,21} embora infecções da pele tipo impetigo e fenômenos gastro-entéricos sejam referidos^{11,20,21}. A dificuldade em realizar movimentos conjugados dos olhos é um dado frequente referido, por grande número de autores^{3,4,7,15,20,21}, como apraxia ocular ou pseudo-oftalmoplegia. Outras manifestações neurológicas encontradas são a ausência de convergência ocular, nistagmo, hipo ou hipertonia, hipo ou hiperreflexia profunda, atrofia muscular, ausência ou diminuição da sensibilidade profunda e sinais extrapiramidais^{1,2,3,4,7,11,15,16,20,21}.

Estudos psicométricos^{2,7,15,19} revelaram, em grande número de pacientes, graus variáveis de retardamento mental. Dentre as manifestações clínicas concernentes a outros sistemas da economia são descritas hipogonadismo, hipodesenvolvimento somático e alterações ósteo-articulares^{3,4,7,15,16,19,21,23}. Os achados histopatológicos^{1,3,13,15,16,18,23} na AT mostraram lesões difusas, envolvendo principalmente o sistema nervoso central, como atrofia cerebelar, comprometimento difuso do tronco cerebral, processos degenerativos dos funículos dorsais e corno anterior da medula. Foi assinalada ausência ou hipoplasia do timo e redução do tecido linfático periférico, sendo também referidas fibrose

Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba: *Professor Colaborador; **Professor de Clínica Neurocirúrgica; ***Neurologista.

intersticial dos pulmões e hipoplasia gonadal. Os exames complementares evidenciaram deficiência das imunidades celular e humoral^{2,7,9,11,15,19,21}, imagens radiológicas sugestivas de processos infecciosos localizados^{5,10} e, mediante pneumencefalografia, sinais típicos de atrofia cerebelar^{2,3,7}.

O encontro de 3 irmãos acometidos de AT, a raridade desta doença complexa e com muitos aspectos obscuros são fatores que induziram a publicação deste trabalho.

OBSERVAÇÕES

São relatados 4 casos, entre os quais se encontram 3 irmãos, todos de cor branca e com idades de 6 a 23 anos (Tabela 1).

Casos	Registro (H.S.V.P.)	Idade (anos)	Sexo
1 PMS	2483	6	F
2 MLJS	2511	23	F
3 JHJS	2512	17	M
4 JJS	2513	9	F

Tabela 1 — Relação dos pacientes: H.S.V.P. = Hospital São Vicente de Paulo.

Os primeiros sinais da doença foram observados entre 3 e 5 anos de idade, em todos os pacientes. Chamou atenção dos genitores a dificuldade de caminhar, de modo desequilibrado, tombando e tropeçando nos objetos. Com o passar do tempo, a deambulação tornou-se cada vez mais difícil, motivando os genitores do caso 1 a consultarem um oftalmologista, pois julgavam que a paciente estava cega. Os distúrbios da locomoção progrediram com maior intensidade nos casos 2 e 3: no primeiro, houve impossibilidade de caminhar desde os 8 anos de idade e, concomitantemente, desenvolveram-se alterações das extremidades inferiores com acentuada deformidade dos pés; no segundo, a marcha era extremamente dificultosa e necessitava de ajuda de terceiros. Nesta mesma época, os familiares notaram que a fala dos pacientes estava diferente, tornando-se arrastada e embolada. Alterações oculares foram observadas pelos genitores do caso 4, que as interpretando como irritação ocular, consultaram oftalmologista. Infecções respiratórias repetidas do tipo gripal, às vezes acompanhadas de febre, são referidas nos casos 2 e 3.

Antecedentes pessoais e familiares — O paciente do caso 1 nasceu de parto normal e a termo; o desenvolvimento psicomotor foi normal até o aparecimento da doença; frequentou escola durante um ano com aproveitamento igual aos demais colegas; os genitores são primos em segundo grau e ambos já foram submetidos a tratamento psiquiátrico. Os pacientes dos casos 2, 3 e 4 são irmãos, nascidos de parto normal e a termo; a paciente do caso 2 refere menarca aos 16 anos, ciclos menstruais

irregulares e fluxos escassos. Elas compõem uma prole de 13 filhos, dos quais 5 são falecidos de causas diversas, não correlacionadas com a doença em foco. Os demais irmãos foram examinados e considerados clinicamente sadios. Em dois deles, foram realizados exames laboratoriais, encontrando-se, em uma irmã com 10 anos de idade, taxa baixa de IGM no soro. Os pais são sadios e não apresentam consanguinidade.

Exame clínico-neurológico — O fâcies nos casos 2, 3 e 4 denota tristeza e apatia, proporcionando aspecto de debilidade mental, imagem que logo se desvanece ao sorrir e a conversar. Sinais de progeria eram bastante evidentes no caso 2. O desenvolvimento corporal estava abaixo do normal nos casos 2 e 3, que tinham estaturas de 1,35 e 1,40 m, respectivamente. As alterações cutâneo-mucosas, presentes em todos os casos, caracterizavam-se por formações telangiectásicas distribuídas nas conjuntivas bulbares, regiões poplíteas, pregas dos cotovelos, faces laterais do pescoço e palato mole, assim como manchas eritematosas puntiformes e disseminadas. A ausculta do aparelho respiratório evidenciou, nos casos 3 e 4, estertores roncantes e sibilantes disseminados e crepitações nas bases pulmonares. Alterações ósteo-articulares com pés escavados e tendência a eqüino-varo estavam presentes nos casos 3 e 4. No caso 2 foram observados cifo-escoliose moderada e eqüinvarismo acentuado.

Todos os pacientes estavam bem orientados, apresentavam boa memória e cooperaram com o examinador. Não foram percebidos sinais de retardamento mental, de difícil avaliação pelas próprias condições da doença, inibição e baixo nível cultural dos pacientes. Observou-se instabilidade axial nos 4 pacientes, mesmo quando sentados e sem modificações com o fechamento dos olhos. A marcha era atáxica e do tipo cerebelar. O paciente do caso 2 não conseguia manter-se de pé por defeito das extremidades podálicas. No caso 3 a marcha com apóio era feita com extrema dificuldade. Decomposição de movimentos, tremor intencional, dismetria, dissinergia e disdiadococinesia estavam presentes em todos os casos. O mesmo acontecia com os movimentos conjugados dos olhos, principalmente os laterais, que eram realizados com dificuldade e lentidão. A convergência ocular não foi obtida. Abalos clônicos tipo nistagmo estavam presentes nos casos 2 e 3. Foi observada hipotonia nas 4 extremidades dos casos 2 e 3 e nos membros superiores do caso 4. Igual distribuição verificou-se com relação à abolição dos reflexos miotáticos fásicos. Movimentos córeo-atetóticos apresentavam-se nos ombros, mãos e pés (caso 3) e apenas nas mãos (caso 2). Constatou-se atrofia muscular acentuada e de predominância distal nos membros inferiores do caso 2. A linguagem era do tipo escandido em todos os casos.

Exames complementares — O leucograma evidenciou eosinofilia de 8% no caso 2. A dosagem de imunogamaglobulinas no soro mostrou taxas baixas de IGG (600 mg%) e IGM (41 mg%) no caso 2 e da IGA (60 mg%) no caso 3. Neste último caso a taxa de IGG apresentou-se aumentada (1850 mg%). O caso 4 não mostrou anormalidade e, no caso 1, o exame não foi realizado. A imunidade celular não foi pesquisada. O líquido cefalorraqueano mostrou aumento de gamaglobulina nos casos 3 (18%) e 4 (18,1%). Radiografias simples do crânio e torax, angiografias carotídeas bilaterais e eletrencefalogramas não evidenciaram anormalidades. Eletronistagmografia foi realizada nos casos 3 e 4, registrando-se traçados irregulares típicos de incoordenação motora. A pneumencefalografia revelou sinais de atrofia cerebelar nos casos 2, 3 e 4.

COMENTARIOS

Apesar da AT ter sido descrita há meio século, somente a partir das duas décadas, foi despertado maior interesse em conhecê-la detalhadamente, através de estudos clínicos, histopatológicos, imunológicos e genéticos. Todavia, à fisiopatogenia não está totalmente esclarecida. Admite-se que a doença depende de um defeito embriogênico, por falha no fator de indução meso-endodérmico, originando deficiente formação do timo, dos linfócitos bursa dependentes e das anormalidades cutâneo-vasculares e do sistema nervoso central^{15,17,23}. McReynolds e col.¹⁷ realizaram estudos bioquímicos no colágeno da pele de dois pacientes, verificando baixos valores de hidroxilisina e aumentos isolados de prolina e alanina; considerando a existência de tecido colagenoso na pele e vasos, estes autores procuraram justificar as alterações cutâneo-vasculares por enfraquecimento da resistência tecidual, tendo como agravante a exposição a fatores físicos e químicos.

Do ponto de vista genético, as aberrações por translocação do cromossoma 14 é a anormalidade referida em alguns trabalhos^{12,14,18}. Os resultados destes estudos, agrupados e correlacionados, conferiram à doença características próprias, as quais se fazem presentes nos casos ora relatados.

No presente estudo, as manifestações clínicas multissistêmicas, com variações individuais, estavam bem evidentes, quando comparados os casos 1 e 4 de sintomatologia restrita e curto período evolutivo, com os casos 2 e 3 que mostraram quadro clínico complexo de maior intensidade e evolução mais prolongada.

A doença evolui de modo progressivo e rápido, sobrevivendo a morte por complicações infecciosas ou malignas, em torno da segunda década de vida. O paciente mais velho do grupo tem 23 anos (caso 2), sendo o que apresenta maior grau de incapacidade física. Formas benignas de evolução lenta são relatadas e, segundo Goodman, citado por Boder⁴, os pacientes mais idosos alcançaram 38 e 42 anos de idade.

Ataxia cerebelar precoce, telangiectasias cutâneo-vasculares, movimentos córeo-atetóticos e infecções recorrentes são predominantes no grupo, em concordância com a maioria dos autores. O aparecimento da ataxia é anterior às anomalias vasculares^{3,4}; todavia Singh e col.²¹ constataram telangiectasia ocular em dois pacientes, logo ao nascer, sugerindo, nestes casos, sua presença na vida intrauterina.

Os movimentos córeo-atetóticos observados nos casos 2 e 3 confirmam a grande incidência dos sinais extrapiramidais que, segundo Boder⁴, estão presentes em 85% dos casos. A intensidade destas manifestações não é proporcional ao comprometimento do tronco cerebral. Biemond, citado por Boder⁴, registra fenômenos semelhantes, com total integridade dos gânglios da base. Greenfield, citado por Shingh e col.²¹, explica esta ocorrência pela desorganização de circuitos entre o cerebelo, tálamo e gânglios da base.

A dificuldade na realização dos movimentos conjugados dos olhos está presente em todos os pacientes do grupo. Os casos 3 e 4 foram submetidos a exame eletrnistagmográfico, registrando-se traçados típicos de incoordenação motora. Apoiando-se nestes resultados e na intensidade dos distúrbios cere-

belares, aceita-se a interpretação de Hyams e col. que, segundo Boder⁴, preferem nomear de ataxia ocular a esta anormalidade.

Observou-se hipotonia nos casos 2 e 3 e abolição dos reflexos miotáticos fásicos nos casos 2, 3 e 4. Não estavam presentes hipertonias ou sinais piramidais relatados por outros^{2,21}.

Comprometimento da sensibilidade profunda e atrofia musculares são referidos, principalmente, em formas prolongadas da doença^{2,4,15,16}. Neste grupo, o caso 2 apresenta atrofia acentuada das extremidades inferiores, mas com todas as formas de sensibilidades preservadas.

O hipodesenvolvimento estatural observado nos casos 2 e 3 é decorrente provavelmente, da disfunção do lobo anterior da hipófise, comumente comprometida na AT^{15,23}.

Não foram constatados sinais de malignidade em qualquer dos nossos casos, a despeito da alta incidência de neoplasias na AT^{2,4,15,16}, inclusive em portadores heterozigotos²². As alterações cromossômicas têm papel importante no desenvolvimento das doenças malignas nos pacientes acometidos de AT.

Os exames complementares realizados visaram a confirmação diagnóstica mediante avaliação imunológica (análise do sangue periférico e dosagem das imunogamaglobulinas no soro) e da visibilização morfológica do cerebelo (pneumencefalografia). Os resultados obtidos são compatíveis com os referidos na literatura e traduzem a falência dos mecanismos de defesa e os processos degenerativos do córtex cerebelar.

Durante o período de permanência hospitalar não foi instituída medida terapêutica, com exceção do uso de antibióticos naqueles que desenvolveram complicações infecciosas. Tratamento com transplante do timo e medula óssea é relatado por Buckley⁶ com resultados insatisfatórios. Dooling, segundo Truman e col.²³, administrou dantrolene a um paciente, obtendo acentuada redução dos movimentos involuntários. Cunliffe⁸ registrou sérias complicações num paciente com AT e linfoma pulmonar, o qual foi submetido à radioterapia, desenvolvendo disfagia e lesões eritematosas sobre os campos de irradiação, vindo a falecer 9 semanas após iniciado o tratamento.

Da apreciação clínica global deste pequeno grupo de pacientes, focalizam-se três fatos interessantes como a presença de consangüinidade dos pais no caso 1 considerada raridade², o acometimento de três irmãos, referência pouco comum apesar da alta incidência familiar, e o desenvolvimento de atrofia muscular no caso 2, de comparecimento ocasional antes dos 30 anos de idade⁴.

Finalmente, julga-se importante lembrar que a AT, diferindo de outras doenças de repercussão multissistêmica, é de fácil diagnóstico clínico, tendo-se como dados fundamentais a instalação precoce de ataxia cerebelar e telangiectasias.

RESUMO

São relatados 4 casos de ataxia telangiectasia, analisando aspectos clínicos, imunológicos e radiológicos, em confronto com dados da literatura. Os autores justificam a publicação do trabalho pela raridade da doença e sua ocorrência

em 3 irmãos no grupo estudado. Finalizam, lembrando a facilidade diagnóstica, tendo por base o aparecimento precoce da ataxia e das manifestações cutâneo-vasculares.

SUMMARY

Ataxia-telangiectasia: report of 4 cases.

The clinical, immunologic and radiologic aspects of 4 cases of ataxia telangiectasia are reported. Comparing with a large revision of literature, the authors justify the publication of the report by the scarce occurrence of the disease and by its incidence in 3 brothers of one same family.

REFERENCIAS

1. AGUILAR, M. J.; KAMOSHITA; LANDING, B. H. & BODER, E. — Pathological observations in ataxia telangiectasia. *J. Neuropath. and Exp. Neurol.* 27:659, 1968.
2. ALVARENGA, H. — Síndrome de Mme. Louis Bar (Ataxia-Telangiectasia). Tese, Rio de Janeiro, Brasil, 1976.
3. BODER, E. & SEGDWICK, R. P. — Ataxia telangiectasia: a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics* 21:526, 1958.
4. BODER, E. — Ataxia telangiectasia: some historic, clinical and pathological observations. *Birth Defects* 11:255, 1975.
5. BROWN, L. R.; COULAM, C. M. & REESE, D. F. — Ataxia telangiectasia (Louis Bar syndrome). *Semin. Roentrol.* 11:67, 1976.
6. BUCKLEY, R. H. — Bone marrow and thymus transplantation in ataxia telangiectasia. *Birth Defects* 11:421, 1975.
7. CHRISTODORESCU, D.; STEFANESCU, D.; OANCEA, C.; MIHALACHE, N.; BERBESCU, C. & BALAITA, C. — Ataxia telangiectasia (Louis Bar syndrome), *Rev-Roum Med. Neurol. Psychiat.* 14:3, 1976.
8. CUNLIFFE, P. N.; MANN, R. J.; CAMERON, A. H. & ROBERTS, K. D. — Radiosensitivity in ataxia telangiectasia. *Br. J. Radiol.* 48:374, 1975.
9. DUTAU, G.; CORBERAND, J.; ABBAL, M. & ROCHICCIOLI, P. — Ataxia telangiectasia avec déficit immunitaire mixte et formes apparentées. *J. Genet. Hum.* 23:214, 1975.
10. FRANCIS, R. S.; VERMESS, M. & WALDMANN, T. A. — Ataxia telangiectasia. *J. Can. Assoc. Radiol.* 27:92, 1976.
11. GOLOMB, A. & SANDBANK, U. — Negri bodies in a case of ataxia telangiectasia. *Archives of Neurology (Chicago)* 33:306, 1976.
12. HYASHI, K. & SCHMID, W. — Tandem duplication q14 and dicentric formation by end-to-end chromosome fusions in ataxia telangiectasia. *Humangenetik* 30:135, 1975.

13. DE LEON, G. A.; GROVER, W. D. & HUFF, D. S. — Neuropathologic changes in ataxia telangiectasia. *Neurology (Minneapolis)* 26:947, 1976.
14. McCRAW, B. K.; HECHT, F.; HARNDEN, D. G. & TEPLITZ, R. L. — Somatic rearrangement of chromosome 14 in human lymphocytes. *Proc. Natl. Sci. USA* 72:2071,
15. McFARLIN, D. E.; STROBER, W. & WALDMANN, T. A. — Ataxia telangiectasia. *Medicine* 51:281, 1972.
16. McKUSICK, V. A. & CROSS, H. E. — Ataxia telangiectasia and swiss-type agamaglobulinemia: two genetic disorders of the immune mechanism in related amish sibships. *JAMA* 195:793, 1966.
17. McREYNOLDS, E. W.; DABBOUS, M. K.; HANISSIAN, A. S.; DUENAS, D. & KIMBRELL, R. — Abnormal collagen in ataxia telangiectasia. *Am. J. Dis. Child.* 130:305, 1976.
18. OLIVE, D.; GEHIN, A. M.; BOILLETOT, A.; GILGENKRANTZ, S.; VIGNERON, C.; GERBEAUX, J.; LE GALL, E.; RAFFOUX, S. & NEIMANN, N. — Complications néoplasiques de l'ataxie telangiectasie. *Arch. Fr. Pediatr.* 32:292, 1975.
19. RAO, G. P.; VENU, K. & RAO, M. N. — Ataxia telangiectasia: a case report. *Indian Pediatr.* 13:565, 1976.
20. REED, W. B.; EPSTEIN, W. L.; BODER, E. & SEGDWICK, R. — Cutaneous manifestations of ataxia telangiectasia. *JAMA* 195:746, 1966.
21. SINGH, N.; SACHDEV, K. K.; MALAVIYA, A. N. & GREWAL, M. S. — Ataxia telangiectasia: a clinical genetic and electrophysiological study. *Indian J. Med. Res.* 63:1259, 1975.
22. SWIFT, M. — Malignant disease in heterozygous carriers. *Birth Defects* 12:133 1976.
23. TRUMAN, J. T.; RICHARDSON, E. P. & DVORAK, H. F. — Case records of the Massachussets General Hospital. *N. Engl. J. Med.* 292:1231, 1975.

Hospital São Vicente de Paulo — 580000 João Pessoa, PB — Brasil.