

SÍNDROME DE ATAXIA-TELANGIECTASIA

AMAURI BATISTA DA SILVA *

AILTON ANTONIO DE MORAES **

J. E. GONÇALVES DE MEDEIROS ***

F. ALMIR PIRES ****

E. ZERLOTTI FILHO *****

A ataxia-telangiectasia foi descrita pela primeira vez por Mme. Louis-Bar, em 1941^{1,2}. Sômente a partir de 1957, após os trabalhos de Boder e Sedgwick^{1,2}, difundiu-se universalmente o interêsse por enfermidade tão curiosa, sendo hoje conhecidas cêrca de 150 observações publicadas.

A doença de Mme. Louis-Bar, em geral familiar, é caracterizada pela associação de ataxia cerebelar, que se instala na primeira infância, telangiectasias óculo-cutâneas, distúrbios extrapiramidais, tendência a infecções constantes do sistema respiratório, retardo estaturó-ponderal e demenciação progressiva. Há também acentuada predisposição aos tumores malignos do sistema reticuloendotelial. A doença evolui inexoravelmente, os pacientes tornam-se inválidos e perecem ainda na infância ou na adolescência em virtude das complicações infecciosas bronco-pulmonares, quando não pelas neoplasias malignas supracitadas.

Julgamos oportuno o relato da presente observação, não só porque ela preenche tôdas as características da síndrome em discussão, como pelo fato de que apenas dois casos foram publicados na literatura médica brasileira.

O B S E R V A Ç Ã O

S.C.R.S., com 3 anos de idade, sexo feminino, natural de Goiás, registro B. 124.026, internada em 30-9-1969. Aos 18 meses de idade teve uma gripe que durou mais ou menos uma semana: febre, coriza, tosse, chorava bastante. Não teve convulsões nem distúrbios do nível de vigilância. Pouco depois os pais observaram que a criança andava com insegurança e que tinha os olhos irritados. Algum tempo depois surgiram movimentos anormais nas extremidades: lentos, freqüentes, de flexão, de extensão e de rotação, dos dedos e dos artelhos. Movimentos anormais apareceram também no rosto, envolvendo sobretudo os lábios e a mandíbula. Os pais informam que a menina parece não ter habilidade manual, pois, para pegar objetos abre os dedos em demasia, e quando os segura, o faz com excessiva fôrça. A doente está constantemente resfriada; é muito nervosa, saliva em demasia e tem certa dificuldade para falar, principalmente quando está mais nervosa. Os pais negam disfagia, dificuldades respiratórias, distúrbios esfinterianos, convulsões, alterações do comportamento. A criança aprende com relativa facilidade versos, músicas e

1.º Hospital Distrital de Brasília: * Chefe da Unidade de Neurologia; ** Neurocirurgião; *** Chefe da Unidade de Oftalmologia; **** Residente de Neurocirurgia; ***** Patologista do Hospital da Beneficência Portuguesa em Campinas (SP).

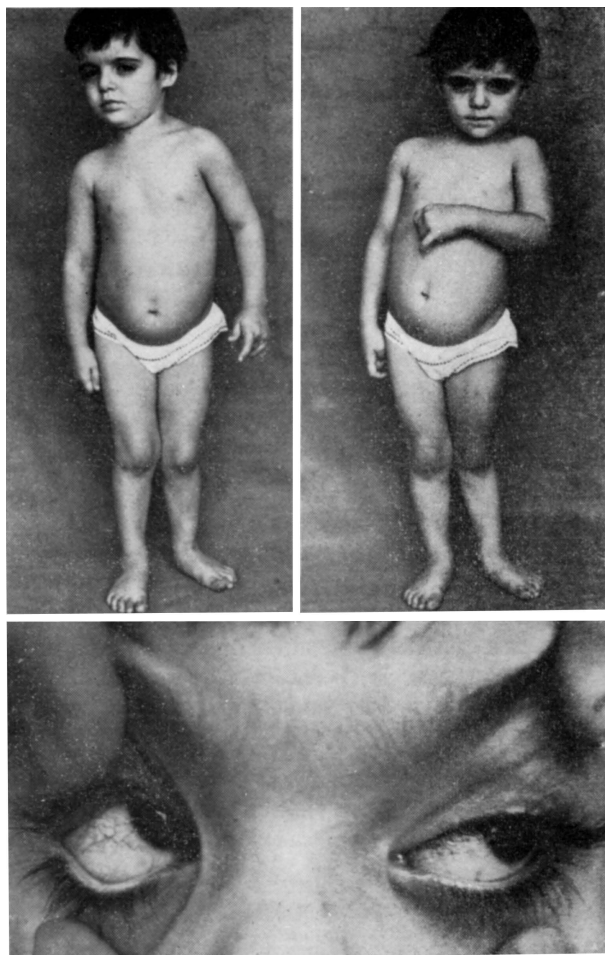


Fig. 1 — Caso S.C.R.S. Na parte superior seqüência fotográfica mostrando postura anormal e movimentos involuntários das extremidades e do segmento cefálico. Na parte inferior, fotografia mostrando as telangiectasias conjuntivais.

brinquedos infantis. *Antecedentes pessoais* — A paciente é a sétima de uma série de oito gestações. Nascida de gestação e parto à termo, eutócico. Chorou logo ao nascer, não teve cianose nem icterícia néo-natal. Sugou bem. Desenvolvimento sômato-psíquico normal nos primeiros meses de vida: sustentou a cabeça aos 3, sentou aos 5, engatinhou aos 6, andou aos 13 meses. Com a idade de 9 meses teve gastroenterite que durou cerca de 3 meses. Com a idade de 2 anos teve varicela. Nunca teve pneumonia, otite, nem bronquite. Má digestão; as comidas são às vezes eliminadas nas fezes integralmente, como se não digeridas. Tomou as vacinas: tríplice, antivariólica e Sabin. *Antecedentes familiares* — Os pais são vivos e sadios. Não há consangüineidade. Os sete irmãos são normais do ponto de vista neurológico, não apresentando qualquer estigma da doença. Não há casos conhe-

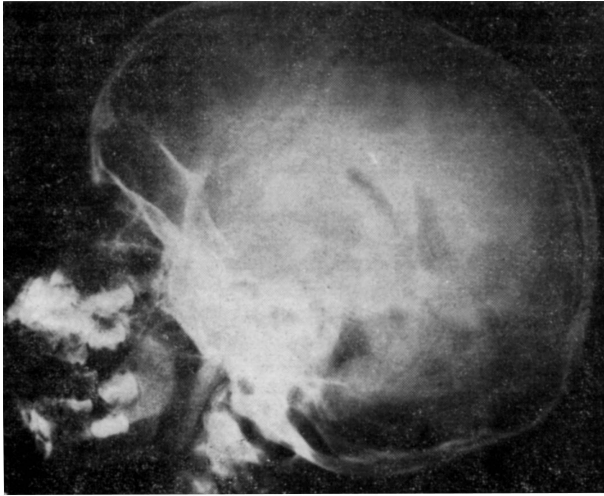


Fig. 2 — Caso S.C.R.S. Pneumoencefalografia mostrando bastante ar na cisterna magna e moderada atrofia cerebelar.

cidos de doença semelhante nas famílias paterna e materna. *Exame clínico-neurológico* — Bom desenvolvimento estatura-ponderal para a idade: 95 cm de altura e 18 quilos de peso. Sistema cardiovascular sem anormalidades. Rinofaringite crônica. Amígdalas palatinas de aspecto e volume normais. Não conseguimos palpar gânglios linfáticos no pescoço, nas axilas ou nas pregas inguinais. Sistema genito-urinário normal. Ausência de malformações do crânio, da coluna vertebral ou das extremidades. Telangiectasias da conjuntiva bulbar em ambos os olhos, que se estendem dos ângulos medial e lateral da órbita em direção à córnea, sem invadí-la, dispondo-se em placa equatorial. Telangiectasias nos pavilhões auriculares, mais à direita, e no dorso do nariz, invadindo discretamente as regiões infra-orbitárias, um pouco mais à esquerda. Pequenas manchas “café-au-lait” no pescoço, região peitoral esquerda, coxas e face anterior da perna esquerda. Não há nevus pigmentados, nem nódulos subcutâneos, nem zonas de atrofia ou de descamação cutânea. Megalotriquia. Sialorréia e coriza constantes. Criança colaboradora, não apresentando retardo mental. Exame neuro-oftalmológico evidenciou apenas as telangiectasias acima descritas. Fundoscopia normal: ausência de anomalias retinianas. Boa motilidade isolada e conjugada dos globos oculares. Não há viscosidade do olhar nem roda dentada ocular. Não há nistagmo: os olhos são animados, no entanto, de movimentos lentos, contínuos, de lateralização, de verticalização, de abertura e de fechamento das pálpebras. Não há disfagia nem disфонia. Não constatamos disartria. Boa força muscular nos quatro membros. Hipotonia acentuada nos membros e no tronco, com aumento da passividade e da extensibilidade. Reflexos cutâneo-plantares em flexão plantar; abdominais presentes. Reflexos musculares diminuídos e simétricos nos membros superiores; patelares normais, aquileus diminuídos. Movimentos córeo-atetósicos nos membros superiores. Sensibilidade sem anormalidades. *Coordenação estática*: a criança alarga o polígono de sustentação, oscila para os lados, para diante, para trás, flete ocasionalmente a cabeça e os joelhos, mas não cai. Sentada, apresenta oscilações frequentes do tronco e do segmento cefálico, tendendo a cair para trás. *Coordenação dinâmica*: as provas indicador-nariz e cal-

canhar Joelho são executadas razoavelmente, se levarmos em consideração a idade da doente. Marcha oscilante, irregular, com aumento da base de sustentação, acompanhada dos movimentos contínuos de flexão dos joelhos e do segmento cefálico. Mimica diminuída, um tanto inexpressiva, animada por discretos movimentos de abertura e fechamento dos olhos e dos lábios. O olhar é curioso, vagamente triste. *Exames complementares* — Hemograma normal. Uréia 45 mg%. *Parasitológico de fezes*: *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*. *Urina normal*. *Eletroforese das proteínas do soro sanguíneo* normal. *Imunoeletroforese*: ausência da fração A da gamaglobulina, sendo normais as frações G e M. *Testes alérgicos por via cutânea e intradérmica*: reatividade moderada aos inalantes domésticos (16 alérgenos testados) e aos alérgenos alimentares (40 antígenos agrupados em famílias, num total de 97 alérgenos); alérgenos bacterianos, P.P. Dat não reator; toxóides estáfilo e estreptocócico negativos. *Líquido cefalorraqueano*: líquido límpido, pressão e trânsito normais; ausência de células; proteínas 10 mg%; reação das globulinas negativa; glicose 80 mg%; cloretos 750 mg%. *Estudo radiológico do crânio e do tórax* sem anormalidade. *Pneumencefalograma*: dilatação do IV.º ventrículo e presença de bastante ar na cisterna magna, ficando bem caracterizada a existência de atrofia cerebelar.

COMENTÁRIOS

A doente por nós estudada apresenta tôdas as principais características da doença descrita por Mme. Louis-Bar. Criança nascida de parto normal, teve bom desenvolvimento sômato-psíquico até os 18 meses, quando, após, estado gripal, apresentou os primeiros sintomas e sinais da enfermidade: marcha atáxica e telangiectasias conjuntivais. Tais distúrbios evoluíram lentamente, surgiram movimentos anormais das extremidades e do rosto, infecções repetidas das vias aéreas superiores, sialorréia, distúrbios da fala. Não há antecedentes familiares conhecidos nem consangüineidade. Os exames de laboratório confirmam os achados assinalados pela maioria dos autores: eletroforese das proteínas do soro sanguíneo normal, sem diminuição das gamaglobulinas; a imunoeletroforese, no entanto, evidencia a ausência completa da fração A das gamaglobulinas, sendo normais as frações G e M. Pneumencefalograma demonstra atrofia cerebelar. Não há o menor indício da existência de processo neoplásico em atividade.

No caso relatado por Mme. Louis-Bar, tratava-se de criança de 9 anos de idade que, desde os 3 anos, apresentava ataxia-cerebelar progressiva, disartria, retardo mental, telangiectasias óculo-cutâneas, manchas "café-au-lait" disseminadas pelo corpo. Mme. Louis-Bar tentou classificar tal caso no grupo das facomatoses, apesar de não conseguir enquadrá-lo em qualquer dos quatro tipos então conhecidos. Em 1957, três grupos de autores, trabalhando independentemente, publicaram novas observações, relataram os primeiros achados anatomopatológicos e completaram a descrição do quadro clínico. Boder e Sedgwick relataram oito casos, seis deles familiares, descreveram os resultados do primeiro estudo histopatológico, criaram a expressão hoje universalmente aceita de "ataxia-telangiectasia". Biemond relatou quatro casos, com dois estudos de material de necrópsia. Wells e Shy publicaram o estudo clínico de dois casos familiares. Desde então as publicações se multiplicaram,

sendo atualmente conhecidos cerca de 150 casos, completando-se aos poucos a descrição do quadro clínico, evolutivo, biológico e anatomopatológico da enfermidade.

Clinicamente a doença é caracterizada pelo aparecimento de ataxia cerebelar, em geral na primeira infância, de evolução progressiva. Simultaneamente, alguns anos depois, às vezes antes mesmo de tais distúrbios, surgem movimentos anormais, em geral córeo-atetósicos, muitas vezes preponderantes na sintomatologia. Ao mesmo tempo em que aparecem tais distúrbios cerebello-extrapiramidais, algumas vezes muitos anos após, surgem as telangiectasias óculo-cutâneas. Tais anomalias vasculares predominam nitidamente na conjuntiva bulbar, podendo existir ou aparecer ulteriormente nos pavilhões auriculares, maçãs do rosto, mucosa bucal, pescoço, pregas de flexão dos cotovelos, dorso das mãos e dos pés, fossa poplíteia. Freqüentes também são as rinites, faringites, otites, sinusites e broncopneumonias recidivantes que levam muitas vezes à bronquiectasia. Freqüentemente citados são os distúrbios da motilidade ocular, sendo descritos ora como viscosidade do olhar, ora como roda dentada ocular. Raras são as manifestações piramidais e cordonais posteriores, descritas principalmente nos pacientes que conseguiram viver além dos 15 anos de idade. Outra manifestação cada vez mais comentada consiste na incidência relativamente elevada de tumores malignos do sistema reticuloendotelial.

Os distúrbios cerebelares, extrapiramidais, telangiectásicos e infecciosos evoluem mais ou menos lentamente até os 6 anos de idade, quando então tudo se exarceba, surgindo retardo do crescimento estaturópico e tendência à deterioração mental. Os doentes morrem antes dos 10 anos, na adolescência, raramente no início da vida adulta, completamente inválidos, sendo causas mais freqüentes do êxito letal as infecções bronco-pulmonares e as neoplasias do sistema reticuloendotelial.

Coube a Thieffry, em 1961, o mérito de haver descrito pela primeira vez a anomalia biológica, porém não obrigatória, da doença de Mme. Louis-Bar: redução ou ausência completa da fração A das gamaglobulinas, sendo normais as frações G e M. Em alguns casos observou-se diminuição global da gamaglobulina, facilmente evidenciável pela eletroforese das proteínas do soro sanguíneo. Igualmente descritos são a produção baixa de anticorpos sob estímulo antigênico, perturbações das reações de hipersensibilidade retardada (alteração da transformação dos linfócitos em linfoblastos sob ação da fitohemaglutinina, testes intradérmicos negativos a antígenos variados, tolerância anormalmente longa aos enxertos cutâneos homólogos), linfopenia, aminoacidúria com eliminação de um peptídeo rico em prolina e hidroxiprolina.

Anatomopatologicamente grandes ainda são as dúvidas. As alterações mais evidentes consistem na atrofia cortical cerebelar, predominante na camada das células de Purkinje e na camada granular. Inconstantes são as alterações do cérebro e do tronco cerebral. A medula, poucas vezes estudada, mostra acentuada tendência, sobretudo nos doentes que viveram até a segunda década, a apresentar lesões degenerativas dos cordões posteriores, dos

feixes piramidais e dos tractos espinocerebelares. Em alguns pacientes foi descrita atrofia do timo, das amígdalas palatinas, das vegetações adenóideas e dos gânglios linfáticos. Estes órgãos linfóides teriam sua estrutura quase sempre anormal, sendo denominador comum de tais alterações a diminuição dos linfócitos no sangue, no timo e nos gânglios linfáticos. Ocasionalmente são assinaladas hipoplasia ou aplasia ovariana, assim como alterações hipofisárias, sob a forma de anomalias ora nucleares, ora citoplasmáticas, inclusive a existência de corpos de inclusão.

Enfermidade tão rica em manifestações clínicas, biológicas e anatomopatológicas, na ataxia-telangiectasia permanece duplo enigma: a) não se conseguiu até hoje correlacionar a atrofia cerebelar progressiva com as telangiectasias cutâneo-mucosas. Muito mais obscura ainda é a possível correlação destas duas manifestações com os distúrbios imunológicos. O déficit de gama-globulina A e as alterações tímicas e do restante do tecido linfóide explicam a susceptibilidade aumentada às infecções sinopulmonares, mas ainda não está esclarecida a relação destas alterações com a relativa freqüência dos tumores malignos do sistema reticuloendotelial; b) igualmente confusa é a sua situação nosológica. Os neurologistas tendem a situá-la no grupo das ataxias hereditárias espinocerebelares, sobretudo após os trabalhos de Solitare & Lopez²¹, de Terplan & Krauss²⁴, bem como pela evolução do primeiro caso, descrito por Mme. Louis-Bar e magnificamente estudado por L. Martin¹⁴. Os dermatologistas procuram enquadrá-la no grupo das facomatoses ou das displasias neurocutâneas. Finalmente, os imunologistas preferem considerá-la como mais uma entidade do grupo nôvo das doenças por carência imunitária.

R E S U M O

A ataxia-telangiectasia, doença de Mme. Louis-Bar, é caracterizada pela associação de ataxia cerebelar progressiva, em geral com início na primeira infância, telangiectasas óculo-cutâneas, movimentos coreoatetósicos, tendência a infecções repetidas do sistema respiratório, retardo estatura-ponderal, demenciação. São mais ou menos freqüentes os tumores do sistema reticuloendotelial. A doença é geralmente familiar, transmitida por genes recessivos, autossômicos, não ligados ao sexo. A alteração bioquímica mais encontrada consiste na diminuição ou ausência completa da fração A das gamaglobulinas, bem como na perturbação das reações de hipersensibilidade retardada. Os AA. relatam o estudo clínico, biológico e pneumencefalográfico de uma criança de 3 anos de idade, apresentando essa enfermidade desde os 18 meses de vida, sem antecedentes familiares.

S U M M A R Y

Ataxia-telangiectasia: a case report

Ataxia-telangiectasia or Madame Louis-Bar's disease is characterized by progressive cerebellar ataxia, commonly in the infancy, cutaneous and ocular

telangiectasias, choreoathetic movements, tendency for respiratory infections and dementia. There is also a high incidence of tumours of the reticuloendothelial system. The disease is commonly of familiar nature and inherited by recessive autosomic way. Biochemical picture is that of a low or even complete absence of the "A" fraction of the gamaglobulin as well as alteration in the late reaction of hypersensitivity. The clinical, biochemical and radiological study of a three years old child with the disease since 18 months without others cases in the family is reported.

R E F E R E N C I A S

1. BODER, E. & SEDGWICK, R. — Ataxia telangiectasia, a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infections. *Pediatrics* 21:526, 1958.
2. BODER, E. & SEDGWICK, R. — Ataxia-telangiectasia: a review of 101 cases. *Little Club Clin. Develop. Med.* 8:110, 1963.
3. BOWDEN, D. H.; DANIS, P. G. & SOMMERS, S. C. — Ataxia-telangiectasia. A case with lesions of ovaries and adenohipophysis. *Jour. Neuropath. and Exper. Neurol.* 22:549, 1963.
4. CASTAIGNE, P.; CAMBIER, J. PAILLERET, F. & JOS, J. — A propos de deux observations du syndrome ataxie-telangiectasie dans la même famille. *Rev. Neurol.* 105:503, 1961.
5. CASTAIGNE, P.; CAMBIER, J. & BRUNET, P. — Ataxie-télangiectasie, désordres immunitaires, lymphosarcomatose terminale chez deux frères. *Prêsse Med.* 77:347, 1969.
6. DUNN, H. G.; MEUWISSEN, H. LIVINSTONE, C. S. & PUMP, K. K. — Ataxia-telangiectasia. *Canad. Med. Ass. J.* 91:1106, 1964.
7. ESCANDE, J. P. & HEWITT, J. — L'ataxie-télangiectasie. *Prêsse Med.* 77:339, 1969.
8. FIREMAN, P.; BOESMAN, M. & GITLIN, D. — Ataxia-telangiectasia a dysgammaglobulinaemia with deficient gamma-1A, beta-2A-globulin. *The Lancet* I, 7344:1189, 1964.
9. CERBEAUX, J.; BURTIN, P.; BACULARD, A.; LARMOYER, M. & SAINT-MARTIN, J. — Etude immunologique d'un cas d'ataxia télangiectasie et de sa famille. *Bul. Soc. Med. Hôp. Paris* 117:263, 1966.
10. HENDER, K. — A propos de la description par Mme. Louis-Bar de l'ataxia-telangiectasie. Priorité de la description, par Lad. Syllaba et. K. Henner en 1926, du réseau vasculaire conjonctival. *Rev. Neurol.* 118:60, 1968.
11. KOREIN, J.; STEINMAN, P. A. & SENZ, E. H. — Ataxia-telangiectasia. *Arch. Neurol.* 4:272, 1961.
12. LOUIS-BAR (Mme.) — Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition naevoide et des troubles cerebelleux. *Confinia Neurol.* 4:32, 1941.
13. MARTIN, L. — Aspect choréoathésotique du syndrome d'ataxie-télangiectasie. *Acta Neurol. Psychiat. Belgica* 64:802, 1964.
14. MARTIN, L. — The nosological position of ataxia-telangiectasia. Retrospective study of the first observation. *J. Neurol. Sciences* 3:108, 1966.
15. MCFARLIN, D. E. — Immunoglobulin A production in ataxia-telangiectasia. *Science* 150:1175, 1965.
16. MCKUSICK, V. A. & CROSS, H. E. — Ataxia-telangiectasia and swiss-type agammaglobulinemia. *JAMA* 195:739, 1966.
17. MILLER, S. J. H. & GOODDY, W. — Madame Louis-Bar's syndrome; a case record, with comments upon the name, classification and significance of this disorder. *Brain* 87:581, 1964.

18. PETERSON, R. D. A.; KELLY, W. D. & GOOD, R. A. — Ataxia-telangiectasia. *Lancet* I, 7344:1189, 1964.
19. PIRES FERREIRA, N. — Ataxia-telangiectasia. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 24:205, 1966.
20. REED, W. B.; EPSTEIN, W. L.; BODER, E. & SEDGWICK, R. — Cutaneous manifestations of ataxia-telangiectasia. *JAMA* 195:746, 1966.
21. SEDGWICK, R. & BODER, E. — Progressive ataxia in childhood with particular reference to ataxia-telangiectasia. *Neurology* 10:705, 1960.
22. SOLITARE, G. B. & LOPEZ, V. F. — Louis-Bar's syndrome (ataxia-telangiectasia): neuropathologic observations. *Neurology* 17:23, 1967.
23. STRICH, S. J. — Pathological findings in three cases of ataxia-telangiectasia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29:489, 1966.
24. TALEB, N.; TOHMÉ, S.; GHOSTINE, S.; BARMADA, B. & NAHAS, S. — Association d'une ataxie-télangiectasie avec une leucémie aigue lymphoblastique. *Préssé Med.* 77:345, 1969.
25. TERPLAN, K. L. & KRAUSS, R. F. — Histopathologic brain changes in association with ataxia-telangiectasia. *Neurology* 19:446, 1969.
26. YOUNG, R. R.; AUSTEN, K. F. & MOSER, H. W. — Abnormalities of serum gamma 1A globulin and ataxia-telangiectasia. *Medecine* 43:423, 1964.

1.º Hospital Distrital — Unidade de Neurologia e Neurocirurgia — Brasília, DF — Brasil.