Curso de Imunologia clínica

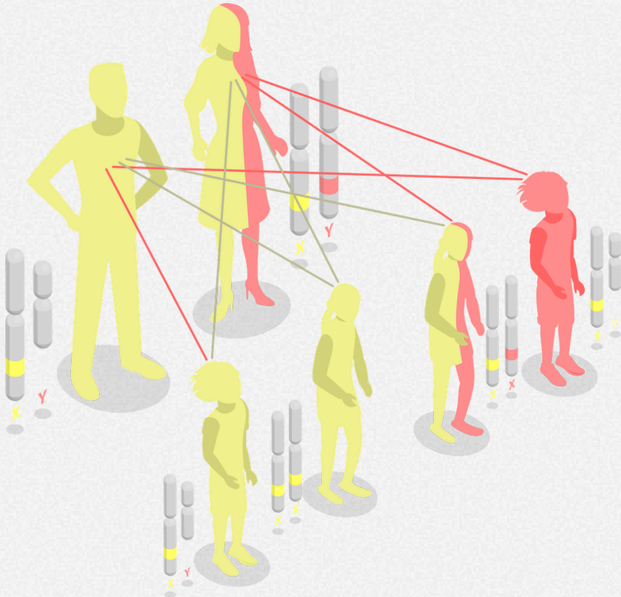
ATAXIA-TELANGECTASIA

Ana Luiza Nunes Martins
R5 de Pneumologia pediátrica e alergia e imunologia infantil - Out/2026

INTRODUÇÃO

- Doença **autossômica recessiva do reparo do DNA**, causada por variações biálicas no gene ATM (11q22.3), com **fenótipo multissistêmico progressivo;**

- Caracterizada por **degeneração cerebelar, telangiectasias, imunodeficiência, radiossensibilidade e predisposição a neoplasias.**



Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:159.

EPIDEMIOLOGIA

- Prevalência mundial: **1:40.000 e 1:100.000 nascidos vivos, sem predileção por raça ou etnia** - consanguínidade aumente significativamente a incidência em determinadas populações;

- **Sintomas neurológicos costumam surgir na primeira infância**, tipicamente quando a criança começa a sentar ou andar;

- **Na forma variante, o atraso diagnóstico é comum:** mais de 10 anos em 68% dos casos e mais de 20 anos em um terço dos pacientes, segundo a maior coorte já publicada sobre a forma variante.

Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:159.

GENÉTICA:

O gene ATM

- O **gene ATM** (Ataxia-Telangiectasia Mutated) está **localizado no cromossomo 11q22.3**, é **extenso** (mais de 60 éxons) e codifica uma **serina/treonina-quinase nuclear** central na resposta celular ao **dano do DNA.**



Causa genética

- Mutação no gene ATM (localizado no cromossomo 11q22-23).
- Herança autossômica recessiva.
- Resulta em deficiência ou perda da função da proteína ATM.

Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: a review of clinical features and molecular pathology. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(3):277-88.

GENÉTICA:

O gene ATM

- O gene ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated) está localizado no cromossomo 11q22.3, é extenso (mais de 60 éxons) e codifica uma serina/treonina-quinase nuclear central na resposta celular ao dano do DNA.

Correlação genótipo-fenótipo

- **Variáveis nulas** (nonsense, frameshift, splice-site que eliminam totalmente a proteína): associam-se à **ausência completa de atividade quinase e à forma clássica**, de **início precoce e curso mais grave.**
- **Variáveis missense ou hipomórficas:** preservam **atividade quinase residual,** associam-se à **forma variante, de início mais tardio e curso mais lento** - embora, paradoxalmente, algumas variáveis missense se associem a risco ainda maior de malignidade, mesmo com fenótipo neurológico mais brando.

Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: a review of clinical features and molecular pathology. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(3):277-88.

GENÉTICA:

O gene ATM

- Heterozigotos (portadores): indivíduos com uma única variável patogênica no ATM **não desenvolvem a doença, mas têm risco aumentado de neoplasias** (particularmente câncer de mama) o que tem implicações em aconselhamento genético familiar.

Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: a review of clinical features and molecular pathology. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(3):277-88.

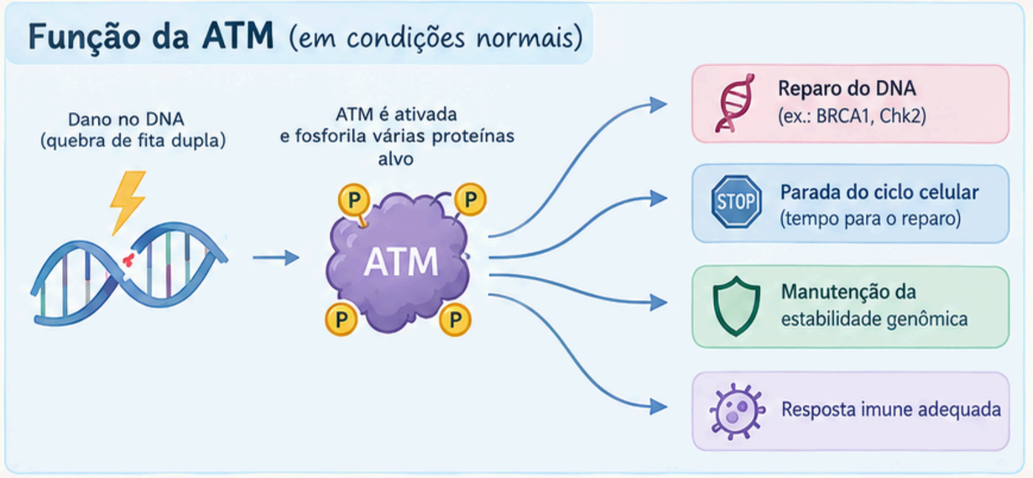
FISIOPATOLOGIA

A proteína ATM é o principal sensor de quebras de dupla-fita do DNA.

Uma vez ativada, ela fosforila uma rede de substratos que coordenam:

- **Reparo do DNA** e manutenção da **integridade genômica**;
- Checkpoints do ciclo celular, **interrompendo a divisão de células com DNA danificado**;
- **Apoptose de células com dano irreparável**.
- Além do núcleo, a ATM desempenha **funções mitocondriais, peroxissomais e de regulação da angiogênese e do metabolismo da glicose**, o que ajuda a explicar manifestações sistêmicas que vão além do eixo neuro-imunológico clássico, como as alterações metabólicas e endócrinas descritas mais adiante.





Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:159.

FISIOPATOLOGIA

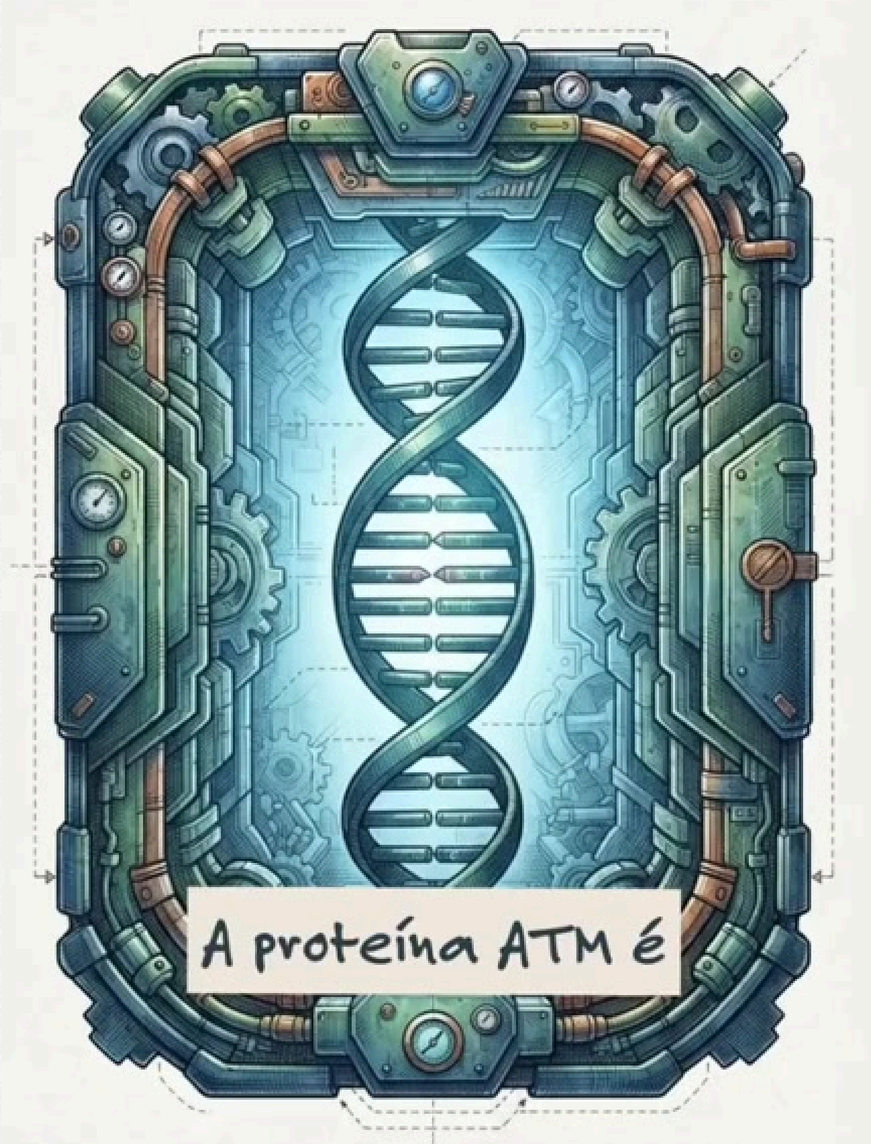
A ausência ou disfunção da ATM leva a:

- **Neurodegeneração:** perda progressiva de células de Purkinje no cerebelo, atribuída a estresse oxidativo crônico não reparado adequadamente;
- **Instabilidade genômica generalizada**: base fisiopatológica comum da imunodeficiência e da predisposição neoplásica.



Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:159.

FISIOPATOLOGIA



ESPECTRO CLÍNICO

Característica	Forma clássica	Forma variante
Atividade quinase ATM	Ausente	Residual
Início dos sintomas	Tipicamente < 2 anos	Mais tardio, por vezes na vida adulta
Ataxia cerebelar	Proeminente e precoce	Pode estar ausente; predomínio extrapiramidal em até 18% dos casos
Imunodeficiência / pneumopatia	Frequentes e relevantes	Geralmente ausentes ou leves
AFP sérica	Tipicamente elevada	Pode ser normal
Atraso diagnóstico	Menor	Maior (> 10 anos em 68% dos casos)
Risco de malignidade	Elevado	Elevado, inclusive em fenótipos neurológicos leves (sobretudo variantes missense)
Sobrevida	Reduzida	Significativamente maior; parte dos pacientes mantém-se deambulante 20 anos após o início da doença

Schon K, van Os NJH, Oscroft N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. Ann Neurol. 2019;85(2):170-80.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

- **Ataxia cerebelar de tronco**, geralmente evidente quando a criança começa a andar;
- Apraxia oculomotora e nistagmo, com dificuldade de iniciar movimentos oculares voluntários;
- Disartria progressiva;
- Coreoatetose e distonia — sinais extrapiramidais que podem, na forma variante, ser a apresentação inicial isolada, inclusive sem ataxia ou telangiectasia evidentes ao diagnóstico;
- Neuropatia sensitivomotora periférica, geralmente em fases mais avançadas da doença.



Schon K, van Os NJH, Oscroft N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. Ann Neurol. 2019;85(2):170-80.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

- **Ataxia cerebelar de tronco**, geralmente evidente quando a criança começa a andar;
- **Apraxia oculomotora e nistagmo**, com dificuldade de iniciar movimentos oculares voluntários;
- **Disartria progressiva**;
- Coreoatetose e distonia — sinais extrapiramidais que podem, na forma variante, ser a apresentação inicial isolada, inclusive sem ataxia ou telangiectasia evidentes ao diagnóstico;
- Neuropatia sensitivomotora periférica, geralmente em fases mais avançadas da doença.



Schon K, van Os NJH, Oscroft N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. Ann Neurol. 2019;85(2):170-80.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

- **Ataxia cerebelar de tronco**, geralmente evidente quando a criança começa a andar;
- **Apraxia oculomotora e nistagmo**, com dificuldade de iniciar movimentos oculares voluntários;
- **Disartria progressiva**;
- **Coreoatetose e distonia** — sinais extrapiramidais que podem, na forma variante, ser a apresentação inicial isolada, inclusive sem ataxia ou telangiectasia evidentes ao diagnóstico;
- **Neuropatia sensitivomotora periférica**, geralmente em fases mais avançadas da doença.



Schon K, van Os NJH, Oscroft N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. Ann Neurol. 2019;85(2):170-80.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS E OCULARES

- As **telangiectasias** que dão nome à doença são frequentemente um **achado tardio** (surgem, em média, entre os 3 e 6 anos de idade) e sua ausência não deve excluir o diagnóstico em uma criança pequena com ataxia progressiva;
  - Oculares: **telangiectasias conjuntivais bulbares, tipicamente bilaterais e simétricas**;
  - Cutâneas: **telangiectasias em pavilhão auricular, face e fossas antecubitais/poplíteas**; envelhecimento cutâneo precoce; ocasionalmente, granulomas cutâneos não infecciosos.





Novelli M, Leuzzi V, Deliz Gonzalez J, Blackburn J, Mencacci NE. Child Neurology: ataxia telangiectasia presenting with isolated chorea and cutaneous lesions. Neurology. 2025.

MANIFESTAÇÕES ENDÓCRINAS

- Embora menos enfatizadas do que os achados neurológicos e imunológicos, **alterações endócrinas são descritas com frequência crescente** na literatura:
  - **Falha de crescimento e baixa estatura;**
  - **Puberdade atrasada;**
  - **Resistência insulínica e, em alguns casos, diabetes de padrão atípico;**
  - **Hipogonadismo, que pode acompanhar a progressão da doença.**

- Essas alterações reforçam a necessidade de acompanhamento endocrinológico regular dentro da equipe multidisciplinar.

Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:159.

MANIFESTAÇÕES IMUNOLÓGICAS E PULMONARES

- **Deficit humoral e celular variável**: **IgA e IgG2 reduzidas,** além de **linfopenia de células T**, são achados frequentes e constituem a base fisiopatológica das **infecções sinopulmonares de repetição**;

- Pneumopatia é um dos principais determinantes prognósticos da doença: **bronquiectasias, aspiração por disfunção orofaríngea/disfagia e doença pulmonar intersticial** contribuem de forma significativa para a morbimortalidade;

- Em uma coorte de 26 pacientes do norte da Índia, a redução de IgA, IgG e IgM foi observada em 94%, 50% e 20% dos casos, respectivamente, e linfopenia de células T em 80% dos pacientes investigados.

Rawat A, Tyagi R, Chaudhary H, Pandiarajan V, Jindal AK, Suri D, et al. Unusual clinical manifestations and predominant stopgain ATM gene variants in a single centre cohort of ataxia telangiectasia from North India. Sci Rep. 2022;12:1-12.

PREDISPOSIÇÃO ONCOLÓGICA

O **risco de neoplasia na A-T é um dos aspectos mais relevantes para o seguimento a longo prazo**. O maior estudo populacional sobre o tema - o registro nacional francês de imunodeficiências primárias (CEREDIH), acompanhou 279 pacientes com A-T e identificou os seguintes achados :

- **24,5% dos pacientes** (69/279) **desenvolveram câncer ao longo do seguimento;**
- Predomínio de l**infoma não-Hodgkin agressivo** (a maioria de células B), seguido de **linfoma de Hodgkin e leucemias agudas** (incluindo leucemia linfoblástica aguda de células T);
- O **vírus Epstein-Barr (EBV) esteve associado a 100% dos casos de linfoma de Hodgkin e a 50% dos casos de linfoma não-Hodgkin**;
- A sobrevida global foi significativamente menor nos pacientes que desenvolveram câncer, em comparação aos que não desenvolveram (15 vs. 24 anos, respectivamente; $p < 0,001$);

Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois d'Enghien C, Brousse N, et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. J Clin Oncol. 2015;33(2):202-8.

PREDISPOSIÇÃO ONCOLÓGICA

- Adicionalmente, **variáveis missense do ATM**, que tendem a um **fenótipo neurológico mais brando**, associam-se a um **risco de malignidade ainda maior**, o que exige vigilância mesmo nos pacientes com apresentação neurológica mais leve.

- **Vigilância oncológica na prática**:
  - Exame físico periódico, com atenção a adenomegalias e hepatoesplenomegalia;
  - Hemograma regular e investigação ativa de sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso);
  - Priorizar ressonância magnética em vez de tomografia computadorizada sempre que a investigação por imagem for necessária, dada a radiossensibilidade (hipersenssibilidade celular à radiação ionizante).

Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois d'Enghien C, Brousse N, et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. J Clin Oncol. 2015;33(2):202-8.

BIOMARCADORES E RASTREIO

- **Alfafetoproteína (AFP) sérica elevada é o biomarcador clássico da A-T**, mas pode ser normal na forma variante;

- **Neurofilamento de cadeia leve (NfL) sérico** vem emergindo como **biomarcador de neurodegeneração**, com **correlação descrita entre níveis de NfL e escalas clínicas de ataxia**, além de correlação com idade e AFP;

- **TRECs** (T-cell receptor excision circles) **reduzidos** refletem a linfopenia de células T e têm relevância direta para a triagem neonatal.

Veenhuis S, van Os N, Weemaes C, Kamsteeg EJ, Willemsen M. Ataxia-Telangiectasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2025.

DIAGNÓSTICO

- O diagnóstico de A-T é **essencialmente clínico, apoiado por exames laboratoriais e confirmação genética**:
  - Suspeita clínica: **ataxia + apraxia oculomotora + pelo menos um achado de apoio** (telangiectasia, infecção sinopulmonar recorrente, instabilidade postural);
  - Marcadores séricos de apoio: **AFP elevada** (lembrando que pode ser normal na forma variante) e imunoglobulinas reduzidas;
  - Confirmação genética: **sequenciamento do gene ATM** ou, quando disponível, ensaio funcional de atividade quinase residual (este último particularmente útil para diferenciar forma clássica de variante).

Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:159.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

- Outras ataxias cerebelares recessivas, como a ataxia-oculomotora tipo 2 e outras ataxias do grupo das “ataxias autossômicas recessivas”;
- Paralisia cerebral atáxica e distonias primárias, especialmente quando o quadro extrapiramidal predomina sobre a ataxia;
- Coreia isolada, já descrita como apresentação da forma variante, sem ataxia ou telangiectasia evidentes ao diagnóstico.

Novelli M, Leuzzi V, Deliz Gonzalez J, Blackburn J, Mencacci NE. Child Neurology: ataxia telangiectasia presenting with isolated chorea and cutaneous lesions. Neurology. 2025.

TRIAGEM NEONATAL

- Programas de triagem neonatal para imunodeficiências combinadas graves (SCID) utilizam a quantificação de TRECs em papel-filtro. **Pacientes com A-T podem ser identificados nesse rastreio por apresentarem linfopenia de células T e TRECs baixos,** mesmo antes do surgimento de sintomas neurológicos evidentes;

- O **diagnóstico pré-sintomático**, quando possível, permite:
  - Início mais precoce de vigilância multidisciplinar;
  - Aconselhamento genético familiar antecipado;
  - Planejamento de cuidados preventivos (vacinação, fisioterapia, restrição à radiação) antes da instalação de complicações.

Veenhuis S, van Os N, Weemaes C, Kamsteeg EJ, Willemsen M. Ataxia-Telangiectasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2025.

MANEJO

Equipe multidisciplinar coordenada:

- Neurologia / fisioterapia: **reabilitação** motora contínua; **não há, até o momento, terapia modificadora** do curso da doença neurológica disponível na prática clínica;
- Pneumologia: **vacinação, manejo de secreções, triagem de disfagia e aspiração;**
- Imunologia: **reposição de imunoglobulina** quando indicada, com base no perfil imunológico individual; **antibióticoprofilaxia**.
- Oncologia: **vigilância ativa**, dado o risco elevado de malignidade;
- Nutrição: **suporte nutricional contínuo,** considerando o impacto da disfagia e do estado catabólico sobre o crescimento;
- Endocrinologia: acompanhamento de **crescimento, puberdade e metabolismo glicêmico**;
- Genética médica: **aconselhamento** genético familiar, incluindo **orientação** a heterozigotos.

Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:159.

SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO

Recomenda-se **seguimento estruturado, idealmente anual (ou mais frequente conforme gravidade)**, incluindo:

- Exame neurológico seriado;
- Avaliação de função pulmonar;
- Dosagem de imunoglobulinas;
- Rastreio oncológico direcionado (exame físico, hemograma, investigação de sintomas de alarme).

O **prognóstico é reservado na forma clássica,** com sobrevida reduzida em decorrência de **complicações neurológicas, infecciosas e oncológicas**. Já **na forma variante, a sobrevida e a autonomia motora tendem a ser significativamente maiores.**

Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:159.

Referências

1. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:159.
2. Veenhuis S, van Os N, Weemaes C, Kamsteeg EJ, Willemsen M. Ataxia-Telangiectasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2025.
3. Ataxia-telangiectasia. MedlinePlus Genetics [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2022.
4. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: a review of clinical features and molecular pathology. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(3):277-88.
5. Schon K, van Os NJH, Oscroft N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. Ann Neurol. 2019;85(2):170-80.
6. Novelli M, Leuzzi V, Deliz Gonzalez J, Blackburn J, Mencacci NE. Child Neurology: ataxia telangiectasia presenting with isolated chorea and cutaneous lesions. Neurology. 2025.
7. Rawat A, Tyagi R, Chaudhary H, Pandiarajan V, Jindal AK, Suri D, et al. Unusual clinical manifestations and predominant stopgain ATM gene variants in a single centre cohort of ataxia telangiectasia from North India. Sci Rep. 2022;12:1-12.
8. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois d'Enghien C, Brousse N, et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. J Clin Oncol. 2015;33(2):202-8.

Obrigada pela atenção!