

# Sindromul Ataxie-telangiectazie.

## Prezentare de caz și comentarii din literatură

Conf. Dr. N. IAGĂRU, Dr. MIRELA IUȘAN, Biochimist principal CORINA DELIA,  
Dr. MARIANA PĂUN

IOMC, București

### REZUMAT

Autorii prezintă un caz clinic de ataxie-telangiectazie formă completă, diagnosticat în IOMC la o adolescentă în vârstă de 14 ani. Manifestările clinice derulate după vârsta de 1 an ca ataxie, infecții sinopulmonare recurente, hipo/agamaglobulinemie au fost completate odată cu apariția telangiectaziei la vârsta de 13 ani. Tratamentul cu IGIV a condus la stabilizarea infecțiilor, în timp ce degradarea neurologică inevitabilă își urmează cursul.

**Cuvinte cheie:** Sindromul ataxie-telangiectazie; copil

### ABSTRACT

#### Ataxia-Telangiectazia syndrome

The authors present a clinical case of Ataxia-telangiectazia, a classical complete form, diagnosed in a 14 years old girl. Diagnosis was established based on clinical findings that progressed from ataxia (at the age of 1½ years), recurrent sinopulmonary infections, hypo/agamaglobulinemia and, finally, telangiectasia (at the age of 13 years). Monthly administrations of IV immunoglobulins stabilized sinopulmonary infections, while neurological deterioration goes on.

**Key words:** Ataxia-telangiectasia syndrome; child

## INTRODUCERE

Sindromul Ataxie-telangiectazie este o afecțiune multisistemică autozomal-recesivă caracterizată printr-o degradare neurologică progresivă, ataxie cerebeloasă, imunodeficiență variabilă cu susceptibilitate pentru infecții sino-pulmonare, alterarea maturării unor organe, hipersensibilitate la radiațiile X, telangiectazii oculare și cutanate și predispoziție la malignități. □

## PREZENTAREA CAZULUI

BA, de sex feminin în vârstă de 14 ani (DN 10.07.1991), este cunoscută în IOMC din noiembrie 2004 cu ocazia a două spitalizări succesive (FO 6560 și 6938), pentru evaluare clinică și biologică în vederea includerii în Programul Național de Profilaxie și Tratament al Imunodeficiențelor Primare.

**Antecedente personale fiziologice.** Este primul născut, provenit dintr-o sarcină cu evoluție normală, cu greutatea de 3500 g și lungimea de

51 cm, fără semne de suferință perinatală. Alimentația la sân în primul semestru, cu diversificare corectă, cu o curbă ponderală multumitoare, înregistrează o dezvoltare psihomotorie considerată „întârziată” la finele primului an de viață: mers întârziat, nesigur, dând mamei impresia mai degrabă a unui regres motor începând de la această vârstă.

**Antecedente personale patologice** vor fi incluse în istoricul bolii.

### Antecedente heredocolaterale

Ambii părinți sunt tineri (mama 36 ani, tatăl 38 ani), despărțiți și recăsătoriți, având fiecare câte un copil sănătos cu noul partener.

### Istoric

Primele motive de îngrijorare pentru mamă au fost reprezentate de dezvoltarea motorie a copilului. Astfel, deși mersul ar fi fost posibil la

vârsta de 9 luni, nu numai că nu ar fi făcut progrese, ci chiar ar fi regresat, pășind din ce în ce mai dificil, cu bază lărgită. La vârsta de doi ani medicul neurolog stabilește diagnosticul de sindrom cerebelos. CT craniocerebrală (la vârsta de 5 și 7 ani) și RMN (la vârsta de 10 ani) au evidențiat aspecte normale la nivelul structurilor examinate. De la vârsta de 1 $\frac{1}{2}$  ani apar primele infecții: otite medii acute supurate, conjunctivite purulente, diareei recidivante și repetate infecții sinopulmonare. La vârsta de 7 ani se stabilește diagnosticul de bronșiectazie pe baza examenului bronhoscopic și a tomografiei computerizate. Artrita radiocarpiană stângă și de genunchi drept completează un tablou clinic sugestiv pentru un sindrom de imunodeficiență, suspectat deja la vârsta de 5 ani (1996) ca „hipogamaglobulinemie” și confirmat în iulie 1998 ca „agamaglobulinemie”. Din 1998 primește tratament de substituție lunară cu IGIV în doză de 10 g până în noiembrie 2004, dată la care se internează în IOMC la vârsta de 13 ani. Până la această vârstă, deși manifestările neurologice s-au accentuat (mers ebrios, posibil numai cu sprijinul mamei, tremor fin cu alterarea scrierii, vorbire dizartrică, bradilalie-bradipsihie), urmează cursuri școlare normale.

### Examenul fizic

Copil de sex feminin în vârstă de 13 ani cu facies palid, suferind, „îmbătrânit” (figura 1), cu stare generală modificată (apatie, adinamie), cu stare de nutriție deficitară, atât greutatea (23 kg) cât și înălțimea (134 cm) situându-se sub percentila 5. Tegumentele sunt palid teroase, unghii

„în sticlă de ceasornic”, țesutul celular subcutanat este aproape absent pe abdomen și membre, iar ganglionii limfatici nu sunt palpabili. Masele musculare sunt vizibil atrofiate, iar articulația radiocarpiană stângă este caldă și moderat tumefiată. Aparatul respirator: tuse umedă, predominant matinală cu expectorație nesemnificativă; sonoritate pulmonară normală; murmur vezicular prezent; raluri subcrepitante bazal și interscapulovertebral bilateral. Aparat cardiovascular: AV și P = 100/min; puls periferic palpabil; TA 94/52 mmHg; fără modificări la auscultația cordului. Aparat digestiv: anorexie, ragade comisurale, limbă depapilată central, amigdale neevidențiable la inspecția faringelui; tranzit intestinal normal; abdomen suplu, ficatul și splina în limite normale. Examen neurologic: stare de conștiență normală; sensibilitate normală; tonus muscular diminuat; troficitate diminuată; forța musculară „practic absentă”; ROT absente; dizartrie; ataxie; mers ebrios cu baza lărgită, posibil numai cu susținerea unui însoțitor; scris „tremurat”, dificil; afectarea nervilor cranieni XI și XII; nu poate urmări un obiect în mișcare în privirea de lateralitate; semne de hiperexcitabilitate neuromusculară negative. Examen oftalmologic: telangiectazii vasculare conjunctivale (figura 2a și 2b). VOD = 1/10; VOS = 1/10. Examen endocrinologic: semne sexuale secundare absente; tiroida nu se palpează.



Figura 1 – Ataxie-telangiectazie: BA, sex F, 13 ani. Facies suferind „îmbătrânit” (progeria); stomatită angulară



Figura 2a – Ataxie-telangiectazie: BA, sex F, 13 ani. Telangiectazii conjunctivale bulbare



Figura 2b – Ataxie-telangiectazie: BA, sex F, 13 ani. Telangiectazii conjunctivale bulbare

## Exame de laborator

Hemograma (nov. 2004). H: 4 540 000/mm<sup>3</sup>; Hb = 10,1 g/dl; Ht = 29,9%; MCV 65,8 fl; MCH 22,3 pg; MCHC = 33,9 g/dl. Reticulocite 16‰, T = 507 000/mm<sup>3</sup>; L = 10 000/mm<sup>3</sup>; GNS 80%; Ly 19,1%; M = 0,9%; VSH = 10 mm/h; CRP negativă; IDR la PPD 2 u negativă.

Proteinemie 5,3 g/dl. Electroforeza proteinelor serice: Albumine 60,7% (3,1 g/dl); globuline a1 = 6,9% (0,4 g/dl); a2 = 14,6% (0,8 g/dl); b = 13% (0,7 g/dl); g = 4,8 % (0,3 g/dl).

Tabelul 1 redă valorile imunoglobulinelor serice începând din 1998.

Imunitate celulară. Limfocite totale: 2300/mm<sup>3</sup>

CD3 = 66,5% (1530/mm<sup>3</sup>); (N = 62-69%)

CD4 = 14% (322/mm<sup>3</sup>); (N = 30-40%)

CD8 = 40% (920/mm<sup>3</sup>); (N = 25-32%)

CD4/CD8 = 0,35 (N = 1-1,6)

Complement seric: 121 mg/dl (90-180)

FR negativ; Anticorpi antinucleari absenți;

ASLO: 150 u/ml.

Xilozemie = 12 mg/dl (N > 25 mg/dl).

Anticorpi antiigliadină IgA 1,2 u/ml (negativi).

Alfafetoproteina = 331,3 ng/ml (< 13,9 ng/ml)

Transaminaze = GOT 87 ui/l; GPT 149 ui/l

Radiografia pulmonară, CT pulmonară (la vârsta de 5 ani și de 7 ani) evidențiază aspecte caracteristice de bronșiectazie bilaterală.

RMN craniană (la vârsta de 10 ani) este normală.

## 1. Diagnostic pozitiv

Primele manifestări clinice au fost cele neurologice sesizate de mamă în jurul vârstei de 1 an și validate de neurolog la vârsta de 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-2 ani. La acestea s-a asociat, începând de la vârsta de 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ani, „cavalcada” infecțiilor recurente și/sau recidivante sugestive pentru o imunodeficiență primară confirmată la vârsta de 5 ani ca hipogamaglobulinemie (tratament lunar de substituție cu gamaglobulină iv de la vârsta de 7 ani). Diagnosticul de ataxie-telangiectazie a fost stabilit la vârsta de 13 ani, atunci când au fost evidențiate telangiectaziile conjunctivale bulbare (figura 2a și 2b) care, alături de ataxie și de tabloul clinic de imunodeficiență primară, au conturat convingător această entitate.

## 2. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial presupune infirmarea unor boli metabolice cu afectare multisistemică (boala Gaucher, boala Niemann-Pick), însoțite de ataxie și retard mental (boala Hartnup, boala Refsum), boli asociate cu imunodeficiență și instabilitate cromozomială (sindromul Nijmegen). Alte afecțiuni luate în considerație pot fi: boala Friedreich, paralizările cerebrale (tipul cerebelos), atrofiile spinocerebeloase familiale, gangliozidoze (GM1 și GM2), leucodistrofia metacromatică, boala Krabbe, PESS, panencefalita rubeolică progresivă, encefalomielitele postinfecțioase, polineuropatiile și tumorile cerebeloase.

## 3. Tratament

Tratamentul are ca obiective:

- substituție lunară cu IGIV (10 g iv în perfuzie la 28 de zile), bolnava prezentând hipo-/agmaglobulinemie;
- tratamentul cu antibiotice adresat infecțiilor inter-curente. Nu au fost tratate manifestările neurologice. Din cauza problemelor familiale (familie disociată) măsurile de reabilitare și de „suport” au fost sporadice: kinetoterapie, logopedie, psihoterapie. Disocierea familiei a făcut inutilă consilierea genetică, fiecare părinte având ulterior câte un copil sănătos cu un alt partener.

## 4. Evoluție, complicații

Evoluția a fost marcată de degradarea neurologică progresivă, dizartrie severă (cu mari dificultăți școlare de exprimare verbală). Frecvența infecțiilor s-a redus dramatic, iar bronșiectazia s-a stabilizat, bolnava fiind practic asimptomatică după regularizarea tratamentului periodic cu gamaglobulină iv.

Bolnava prezintă după unele administrări de IGIV febră, frisoane, cefalee, dureri abdominale, greață și vărsături, necesitând o foarte atentă monitorizare în cursul administrării și o pregătire prealabilă (ibuprofen po, Hemisuccinat de hidrocortizon iv). □

## DISCUȚII

Sindromul ataxie-telangiectazie (sin.: sindromul Louis-Bar, sindromul Boder-Sedgwick, A-T)

Tabelul 1

Imunoglobuline serice	1998	2003	2004	2005	
				Înainte IGIV	După IGIV
IgG	Absentă	nedoizabilă	nedoizabilă	nedoizabilă	336 mg/dl
IgA	Hipo-IgA	nedoizabilă	nedoizabilă	nedoizabilă	22 mg/dl
IgM	59mg/dl	nedoizabilă	nedoizabilă	nedoizabilă	16,8 mg/dl
IgE				2 ui (N = 20 ui/l)	

este definit ca o afecțiune complexă multisistemică autozomal-recesivă caracterizată prin manifestări neurologice progresive, ataxie cerebeloasă, imunodeficiență variabilă cu susceptibilitate la infecții sinopulmonare, maturare organică dereglată, hipersensibilitate la raze X, telangiectazii oculare și cutanate și predispoziție la apariția unor malignități. Gena responsabilă este situată pe cromozomul 11q22-23.

Descrisă în 1941 de Louis-Bar (Belgia) ca ataxie cerebeloasă progresivă asociată cu telangiectazie cutanată, a devenit o entitate clinică distinctă abia în 1957, an în care Boder, Sedgwick și Biemand stabilesc, pe baza examenului anatomopatologic, anomaliile organice, manifestările neurologice și a treia caracteristică majoră a bolii, infecțiile sinopulmonare recurente.

Din punct de vedere taxonomic, ataxia-telangiectazia (A-T) poate fi cel mai bine încadrată între bolile degenerative spinocerebeloase ca formă predominant cerebeloasă care, în final, include și afectarea neuronului motor cu atrofiie musculară spinală și neuropatie periferică.

Unii autori (1) acceptă și includerea A-T în sindroamele neurocutanate chiar dacă nu printre facomatozele originale (în A-T leziunile vasculare și cutanate nu reprezintă nevi congenitali, ci apar în evoluția bolii ca manifestări progresive). În același sens (idem) A-T ar putea fi clasificată printre: imunodeficiențe, boli genetice cu potențial cancerigen, sindroamele de instabilitate cromozomică, stări de radiosensibilitate anormală și sindroame progeroide.

Din punct de vedere *fiziopatologic*, unul dintre principalele defecte constă în sensibilitatea anormală a celulelor A-T la raze X și la anumite substanțe chimice radiomimetice (dar nu și la ultraviolete), care conduce la rupturi cromozomice și cromatidene. Punctele de ruptură sunt distribuite randomizat, dar rearanjamente cromozomice nerandomizate afectează cromozomii 7 și 14 la nivelul unor situsuri care privesc receptorii limfocitelor T și codificarea lanțurilor grele ale imunoglobulinelor precum și dezvoltarea malignităților hematologice (aceste perturbări ar fi responsabile de frecvența infecțiilor și neoplaziilor). Mecanismele responsabile pentru manifestările neurologice, aplazia timică, telangiectazii etc nu sunt elucidate încă, dar ele par legate de pierderi telomerice accelerate (2) care ar juca un rol cheie în tulburările de diferențiere a celulelor stem și de eliminare a celulelor lezate postmitotic (3). Tulburarea diferențierii tisulare ar fi responsabilă de creșterea constantă a alfafetoproteinei.

*Incidența* probabilă a A-T este de 1 caz la 100.000 de nașteri (4).

*Sex ratio* evidențiază o distribuție egală a bolii. La copilul mic trăsăturile caracteristice ale A-T pot

fi nedetectabile. Primul semn distinctiv este ataxia cu debut în primii ani de viață. După vârsta de 5 ani aceasta progresează rapid așa încât după 10-11 ani bolnavul necesită deja cărucior cu roțile. Telangiectaziile oculocutanate, al doilea semn distinctiv al A-T, apar de regulă mai târziu decât ataxia, între 3 și 6 ani. În cazul prezentat, în timp ce ataxia era prezentă la vârsta de 1½-2 ani, telangiectaziile oculare au fost descoperite abia la vârsta de 13 ani, iar cele cutanate erau absente chiar și la 14 ani.

### Istoricul natural

A-T prezintă o certă heterogenitate clinică, debutul simptomelor și ritmul progresiunii bolii fiind variabile. Există chiar o clasificare care reflectă heterogenitatea (1):

- tipul I (A-T clasică, forma completă);
- tipul II în care anumite trăsături lipsesc, dar prezintă radiosensibilitate;
- tipul III, cu trăsături clinice clasice, dar fără radiosensibilitate.

Infecțiile sinopulmonare recurente sunt prezente în 48-81% dintre cazuri, existând o bună corelație cu deficitele imunologice confirmate de investigațiile de laborator.

### Examenul fizic

Acesta confirmă în principal anomaliile neurologice (ataxia și mișcările anormale ale ochilor în toate cazurile și coreoatetoză în 30-90% dintre cazuri) și telangiectaziile oculare și cutanate. Ataxia debutează la vârsta de sugar, dar devine manifestă odată cu instalarea mersului, de obicei între 12 și 14 luni, fiind precoce asociată cu mișcări anormale ale capului. Progresează lent, dar constant. Ataxia poate fi mascată de apariția abilităților motorii normale între 2 și 5 ani determinând părinții să perceapă chiar o ameliorare a mersului. În această etapă se stabilește diagnosticul de paralizie cerebrală ataxică sau atetozică, dar copiii afectați au un mers particular („mers de clown”), foarte sugestiv pentru A-T. Progresiunea ataxiei se accelerează după vârsta de 5 ani, iar în absența telangiectaziilor, frecvent se stabilește diagnosticul de boală Friedreich. Oricum, în jurul vârstei de 10-11 ani, bolnavul ajunge în căruciorul cu roțile.

*Dissinergia și tremorul intențional* devin mai pregnante cu vârsta. Contractiile mioclonice ale trunchiului și membrelor, în special intenționale, apar după vârsta de 9-10 ani putând antrena căderi bruște. Activitatea voluntară redusă și hipotonia aparțin de asemenea simptomatologiei cerebeloase. *Semnul Romberg* este negativ, fiind util în diferențierea A-T de ataxia din boala

Friedreich în care ataxia este predominant spinală, iar semnul Romberg pozitiv. Afecțarea spinală este tardivă în A-T. Coreoatetoză este cea mai importantă manifestare extrapiramidală în A-T, fiind prezentă mai ales la copilul mare. Caracteristicile faciale (facies „relaxat”, posomorât, aparent neatent, contrastând cu aspectul general vesel al bolnavilor) cu hipotonie facială cerebeloasă, cu tegumente faciale atrofile, lipsite de suplețe, se observă numai la copilul mare. *Postura gârbovită*, cu umerii căzuți și capul aplecat înainte și înclinat pe o parte, realizează impresia de slăbiciune musculară, oboasă și îmbătrânire precoce.

*Semnele oculomotorii* prezintă importanță deoarece preced apariția telangiectaziei și evoluează lent: sacade lente, fixarea țintelor prin devierea capului (și nu a ochilor) asociată cu clipire forțată; devierea ochilor, absența nistagmusului optokinetic, etc.

*Dizartria* de tip cerebelos, postura caracteristică și faciesul trist în repaus, cu zâmbet lent, realizează aspectul particular al copilului cu A-T.

Retardul mental, prezent la 30% dintre bolnavi, nu este o caracteristică a A-T.

Telangiectazia (figura 2a și 2b) este al doilea semn clinic major al bolii. Apare mai târziu decât ataxia fiind observată după vârsta de 3-6 ani, iar uneori, ca și în cazul prezentat de noi, la adolescență (în unele cazuri poate apărea chiar și mai târziu). Nu este sigur însă că nu ar putea fi prezentă chiar mai devreme, de aceea ea trebuie căutată de clinician imediat ce apare suspiciunea de A-T. Vasele conjunctivale ectaziate sunt observate în unghiul ambilor ochi, cu dispunere orizontală dinspre regiunea ecuatorială către limbul corneean. Telangiectaziile interesează ulterior pleoapele, urechile și fosele cubitale și poplitee.

*Progeria* (a se vedea figura 1) la nivelul părului și tegumentelor reprezintă de asemenea o trăsătură majoră a bolii: păr încăruntit (chiar și la copiii mici!); atrofia tegumentelor feței, modificări sclerodermoide; zone atrofile similare unor cicatrice postvariceloase de mari dimensiuni și pavilioane auriculare rigide; facies emaciat; blefarită cronică seboreică.

*Alte modificări cutanate*: anomalii de pigmentare (hiper/hipopigmentație) similare poikilodermiei din sclerodermie cu atrofii cutanate și telangiectazie; pete „café-au-lait”, efelide, vitiligo, dermatită seboreică, hirsutism la nivelul membrilor (la fețe) etc.

*Asocierea cu neoplazii* este de 100 de ori mai ridicată decât la populația generală. La copii, în peste 85% dintre cazuri, este vorba despre leucemia limfoblastică acută (1) sau de limfoame, în timp ce, la adult, predomină tumorile solide (5).

*Tulburările de creștere* sunt semnificative, nismul fiind semnalat într-o mare proporție a cazurilor (la adolescență lungimea și greutatea se situează, ca și în cazul prezentat de noi, sub percentila 10 probabil din cauze incerte: infecții sinopulmonare cronice, hipogonadism, displazie timică). Studii endocrinologice au infirmat prezența hipotiroidismului sau a hipopituitarismului.

## Genetică

Gena A-T, denumită ATM (*ataxia-telangiectazia mutated*), situată la nivelul 11q 22-23, este componentă a familiei genelor înrudite cu fosfatidil-3-kinaza cu rol în controlul ciclului celular, transducția semnalului mitogenic, recombinarea meiotică, răspunsul la lezarea ADN și transportul intracelular al proteinelor (6).

Există puține corelații între nivelul ATM și tipul mutației subiacente, fenotipul clinic sau radiofenotipul bolnavului.

## Investigații de laborator

Cele mai constante sunt nivelurile crescute ale alfafetoproteinei (enorm în cazul nostru: 331,3ng/l!), și ale antigenului carcinoembrionar și anomaliile cromozomice (inversii și translocatii care interesează cromozomii 7 și 14). Niciuna din aceste anomalii nu este constant întâlnită și, în plus, necesită tehnici specifice greu accesibile.

Imunoglobulinele serice: absența sau reducerea IgA, valori reduse sau normale ale IgG și normale sau absente pentru IgM. Subclasele Ig2 și Ig4 sunt scăzute sau absente la anumiți bolnavi. În cazul prezentat valorile Ig serice au indicat fie absența tuturor claselor, fie doar a IgG cu reducerea nivelurilor IgA și IgM. IgE a înregistrat valori reduse (2 ui/l).

Imunitatea celulară este marcată de numărul redus al limfocitelor (2.300/mm<sup>3</sup> în cazul prezentat), răspunsul diminuat la antigene comune, slaba proliferare a limfocitelor T în prezența mitogenilor și o producție redusă de anticorpi împotriva unor antigene virale sau bacteriene. Activitatea excesivă a limfocitelor T supresoare și anomaliile intrinseci ale limfocitelor B sugerează perturbarea mecanismelor imunoreglatoare. În cazul prezentat este evidentă scăderea CD4 (14%) și creșterea CD8 (40%) cu alterarea raportului CD4/CD8 (0,35). Incidența anomaliilor imunologice crește odată cu vârsta bolnavului (1). Deși nu reprezintă încă o investigație de rutină, aprecierea creșterii rupturilor cromozomice după expunerea culturilor de celule la radiații ionizante are o mare importanță pentru diagnosticul prenatal în

special, fiind însă înlocuită de studiul ADN. Testarea transducerii proteinei întregului ADN complementar ATM evidențiază rapid mutațiile din grupul cu alele mutante (1).

### Investigații imagistice

RMN și CT pun în evidență atrofie cerebeloasă și/sau leziuni cerebeloase nespecifice (lărgirea șanțului cerebelos și a ventriculului IV).

Radiologic, poate fi demonstrată absența țesutului adenoidian la nivelul nazofaringelui, foarte caracteristică pentru A-T. De asemenea, radiografia pulmonară poate evidenția reducerea sau absența umbrei timice și modificări pulmonare similare cu cele din fibroza chistică.

EMG și viteza de conducere în nerv (VCN) sunt frecvent normale la copiii mici, dar în stadiile tardive ale bolii, odată cu afectarea celulelor din cornul anterior și apariția neuropatiei periferice, EMG poate arăta semne de denervare și reducerea VCN. Pentru diferențierea de ataxia Friedreich se utilizează electrooculografia, care permite evidențierea anomaliilor oculomotorii caracteristice.

### Histopatologie

Markerul major la nivelul SNC în A-T este degenerarea celulelor granulare din cerebel. De obicei nu există anomalii vasculare. Ocazional se întâlnesc leziuni ale ganglionilor bazali. În stadiile tardive sunt prezente leziuni degenerative ale tractelor spinale și celulelor din cornul anterior. Leziunile cutanate tipice din A-T sunt similare celor din leziunile actinice cumulative și sugerează modificări de tip progeria. Predilecția acestora și a telangectaziilor oculocutanate pentru zonele expuse la soare demonstrează predispoziția crescută a A-T la leziuni actinice.

### Tratament

În absența unui tratament specific, măsurile terapeutice se adresează infecțiilor. Speranța de viață s-a prelungit prin utilizarea antibioticelor și a tratamentului de substituție periodică cu imunoglobuline iv.

Tratamentul manifestărilor neurologice este decepționant. Unele ameliorări ale coordonării motorii s-au obținut cu blocante betaadrenergice. Sunt de asemenea controversate atât utilizarea cât și dozele de chimio- și radioterapie pentru malignitățile limfactice, evitându-se ciclofosfamida și bleomicina (7). Recent, Shackelford și colab (8) au constatat creșterea stabilității genomice a ce-

lulelor A-T cu ajutorul desferioxaminei.

Heterozigoții vor fi monitorizați pentru riscul de cancer mamar și pulmonar, ultimul mai ales după expunerea la raze X (9).

### Consulturi interdisciplinare

Se recomandă consult genetic (bolnav și familie), consult neurologic, cardiologic și endocrinologic. Măsurile de recuperare implică participarea unui kinetoterapeut (a unui program de *fitness*, înot, bicicletă, etc), a unui psiholog și, în mod necesar, a unui logoped care să corecteze tulburările de vorbire.

### Complicații

Bolile pulmonare provoacă frecvent decesul precoce, înainte de apariția malignităților. Incidența malignităților este de 60-300 de ori mai mare decât în populația generală, 49% dintre bolnavi prezentând tumori maligne (1), în special limfoame non-hodgkiniene.

### Prognostic

Tulburările neurologice au o evoluție lent progresivă, la bolnavii cu vârste mai mari apărând semne de degenerare spinocerebeloasă (pierderea reflexelor tendinoase profunde, atrofie musculară spinală). Majoritatea bolnavilor ajung în cărucior cu rotile între 10 și 15 ani, deși există și forme ușoare. Decesul apare în adolescență, de obicei prin infecții bronhopulmonare și malignități sau prin asocierea acestora. Vârsta medie de deces este de 20 de ani (5). Mortalitatea este de 50-170 de ori mai mare la bolnavii cu A-T (Morell, citat de 1). În absența malignităților supraviețuirea este posibilă până la 50-60 de ani (1). Heterozigoții au un risc crescut de deces, cu 7-8 ani mai devreme decât populația generală, prin cardiopatie ischemică sau cancer (5). □

## CONCLUZII

Este prezentat un caz de ataxie-telangiectazie clasică formă completă fără evidență de radiosensibilitate, la o adolescentă în vârstă de 14 ani. Evoluția este de asemenea caracteristică, infecțiile sino-pulmonare și bronșiectazia fiind controlate cu antibiotice și imunoglobuline iv. administrate lunar. Degradarea neurologică este deja avansată.

Telangiectaziile, exclusiv conjunctivale, au apărut tardiv (la 13 ani). Nu au fost decelate malignități. Sunt prezentate și comentate date din literatură „la zi” asupra AT. □

## REFERENCES

1. Jozwiak S, Janninger CK, Kmiec T et al – Ataxia-Telangiectasia <http://www.emedicine.com/derm/topic6q1.htm>; Jan. 27.2004
2. Qi L, Strong MA, Karim BO et al – Short telomeres and ataxia-telangiectasia mutated cooperatively increase telomere dysfunction and suppress tumorigenesis. *Cancer Res*, 63(23), 8188-8196 (Medline).
3. Lee Y, Chong MJ, Mc Kinnon PJ – Ataxia-Telangiectasia mutated-dependent apoptosis genotoxic stress in the developing nervous system is determined by cellular differentiation. *Neurosci*, 2001, 21(17), 6687-6693 (Medline).
4. Swift M, Morrell D, Cromartie E et al – The incidence and the frequency of ataxia telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet*, 1986, 39(5), 573-583 (Medline).
5. Su Y, Swift M – Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Int Med*, 2000, 21, 133(10),770-778 (Medline).
6. Buckley R-T-B and NK Cell Systems. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16<sup>th</sup> Ed. 2000 WB Saunders, Co:6 04-5.
7. Sandoval C, Swift M – Hodgkin disease in ataxia-telangiectasia patients with poor outcome. *Pediatr Oncol*, 2003, 40(3), 162-166 (Medline).
8. Shackelford RE, Manuszak RP, Johnson CD et al – Desferrioxamine treatment increases genomic stability of Ataxia-Telangiectasia cells, *DNA Repair (Amst)* 2003, 18, 2(9) (Medline).

**Revista presei medicale  
românești și internaționale**
**Study finds any kind of  
exercise helps diabetics**

MAGGIE FOX  
Health and Science Editor

WASHINGTON (Reuters) – Weight training works just as well as running on a treadmill or biking to help the most important symptom of type-2 diabetes – long-term control of blood sugar – Canadian researchers said on Monday.

Doing both aerobic and resistance training lowered blood sugar levels better than either alone, researchers said – and both appeared to be safe.

At least 194 million people worldwide have diabetes, and the World Health Organization expects the number to rise to more than 300 million by 2025.

Most have type-2 diabetes, caused by a combination of genetic predisposition, lack of exercise and rich diet.

Exercise – the type that makes people breathe a little heavily – is known to reduce the risk of type-2 diabetes and can improve the body's control of sugar. But there were doubts about the safety and effectiveness of weight training.

Dr. Ronald Sigal of University of Calgary and colleagues at the University of Ottawa studied 251 people

with type-2 diabetes aged 39 to 70. None exercised regularly.

They assigned them to one of four groups – one that did 45 minutes of aerobic training three times a week, another doing the same amount of resistance training, a group that did both, for a total of an hour and a half of exercise three days a week, and a fourth group that did no extra exercise.

The exercisers used treadmills or exercise bikes, or weight machines, at a health club. The volunteers liked the exercise and stuck with it, Sigal said.

"I think there is a widespread cynicism even among medical people that people will actually exercise," Sigal said in a telephone interview.

They were given a diet to follow that should have prevented any weight loss, and then their blood sugar, cholesterol, weight and other vital statistics were measured.

Blood sugar levels fell with exercise and most importantly, hemoglobin A1c, which measures the blood sugar average for the past 3 months, fell by half a point on average in the people who did one form of exercise and a full point in those who did both.

A1c should be between 4 and 6 but the patients started out with A1c values ranging from 6.6 to 9.9, Sigal's team wrote in the *Annals of Internal Medicine*.

A one point drop in A1c is associated with a 15 percent to 20 percent decrease in major cardiovascular events such as heart attack or stroke and a 37 percent reduction in complications such as kidney, eyes and limb damage.

"There were some who brought their A1c into the normal range," Sigal said. Some also were able to lower their doses of medications and many lost weight and body fat.

"Imagine an inexpensive pill that could decrease the hemoglobin A1c value by 1 percentage point, reduce cardiovascular death by 25 percent, and substantially improve functional capacity (strength, endurance, and bone density)," Dr. William Kraus of Duke Medical School and Dr. Benjamin Levine of the University of Texas Southwestern Medical Center wrote in a commentary.

They said doctors should prescribe exercise to every diabetes patient.

Reuters Health