

Ataxie-telangiektázie aneb život v nerovnováze

MUDr. Sandra Vorlíčková

Oddělení dětské neurologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Ataxie-telangiektázie (AT) je autozomálně recesivně děděné onemocnění charakterizované pomalu progredující mozečkovou ataxií, telangiektáziemi a zvýšenou citlivostí k ionizačnímu záření. Často se vyvíjí imunodeficit projevující se opakujícími respiračními infekcemi. Dalšími klinickými projevy může být okulomotorická apraxie nebo extrapyramidové projevy. Pacienti jsou predisponováni ke vzniku hematologických malignit i solidních nádorů. AT je nejčastější příčinou progresivní ataxie u dětí mladších 10 let. Cílem tohoto článku je upozornit na toto onemocnění a poukázat na diagnostiku a možnosti symptomatické terapie. Jako příklad uvádím dvě kazuistiky z našeho oddělení.

Klíčová slova: cerebelární degenerace, okulokutánní telangiektázie, imunodeficit, náchylnost k rakovině, radiační toxicita.

Ataxia telangiectasia or life in imbalance

Ataxia-telangiectasia (AT) is an autosomal recessively disorder characterized by slowly progressive cerebellar ataxia, telangiectasia and heightened sensitivity to ionizing radiation. The condition often leads to immunodeficiency, presenting as recurrent respiratory infections. Other clinical manifestations may include oculomotor apraxia or extrapyramidal symptoms. Furthermore, patients are predisposed to hematological malignancies and solid tumors. In children under the age of 10, AT represents the most prevalent cause of progressive ataxia. This article aims to raise awareness of AT, providing an overview of its diagnosis and available options for symptomatic therapy. To illustrate these aspects, I present two case reports from our department.

Key words: cerebellar degeneration, oculocutaneous telangiectasia, immunodeficiency, cancer susceptibility, radiation toxicity.

Úvod

Ataxie-telangiektázie (AT), někdy také označovaná jako syndrom Louis-Barové, představuje nejčastější příčinu geneticky podmíněné ataxie u dětí mladších 10 let. Její odhadovaná incidence se pohybuje v rozmezí 1 : 40 000 – 1 : 100 000 v závislosti na studované populaci (Riboldi, Samanta et Frucht, 2022). AT byla poprvé popsána u tří pacientů již v roce 1926 českými lékaři Syllabou a Hennerem (Syllaba et Henner, 1926).

Jedná se o autozomálně recesivně děděné onemocnění způsobené mutacemi v genu ATM (z angl. Ataxia Telangiectasia, Mutated) na chromozomu 11q22. Produktem tohoto

genu je ATM proteinkináza, která se podílí na detekci poškození DNA a hraje důležitou roli v buněčném cyklu (Opal, 2022). V případě poškození zastavuje buněčný cyklus a umožňuje buňce toto místo opravit, při jejím defektu naopak dochází k předání poškozené genetické informace dceřiným buňkám, a tím ke vzniku somatických mutací, které mohou vést k maligní transformaci. Mutace vede ke vzniku zkráceného nebo nefunkčního ATM proteinu, jeho zbytková exprese poté určuje závažnost příznaků, na jejímž základě rozdělujeme dva typy onemocnění: i) klasickou formu, která bude následně podrobně rozvedena

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. Praxi.* 2024;25(2):151-154

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.023>

Článek přijat redakcí: 24. 6. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 8. 2023

MUDr. Sandra Vorlíčková

sandra.vorlickova@ftn.cz

Obr. 1.



v textu, a ii) atypickou AT s mírnějším a více variabilním průběhem.

Klasická AT se nejčastěji projevuje pomalou progresivní ataxií u dětí v batolecím nebo předškolním věku, u kterých nedošlo k vývojovému opoždění v nástupu chůze. Do ambulance dětského neurologa přivádí rodiče nejčastěji nestabilita chůze dítěte s titubací do stran. Děti mají obtíže nejen při chůzi, ale i s klidným stáním a stabilitou v sedu. Na rozdíl od ostatních ataktických poruch chodí děti po neobvykle užší bázi a dávají přednost rychlé chůzi a běhu, přesto často nepadají (Opal, 2022). S postupnou atrofizací mozečku, způsobenou úbytkem Purkyňových buněk a vnitřní granulórní vrstvy, dochází ke zhoršování hrubé motoriky a ve školním věku se projevují obtíže i s jemnou motorikou. V předškolním a mladším školním věku se objevují telangiektázie na kůži a očních spojivkách (Obr. 1). Oční telangiektázie, které jsou charakteristickým znakem onemocnění, má až 97 % pacientů (Greenberger et al., 2013). Ve školním věku se projevuje okulomotorická apraxie, tedy neschopnost koordinovat pohyby hlavy a očí při rychlé změně pohledu. Postupně se zhoršuje i zraková ostrost. Může být narušena artikulace a koordinace polykání, kdy vzniká riziko aspirace. Často se projevuje také kognitivní deficit, který je nejčastěji mírný až středně těžký, ale s věkem se může prohloubit (Opal, 2022). S progresí onemocnění

se kromě mozečkové symptomatiky objevují další příznaky zhoršující mobilitu pacienta. Demyelinizací mohou být postiženy dráhy zadních provazců i spinocerebelární dráhy, rozvíjí se axonální postižení periferního nervového systému s následnou generalizovanou svalovou slabostí (Verhaagen et al., 2007). Generalizovaná slabost a polyneuropatie vedou v dospělosti k upoutání na invalidní vozík. Neurodegenerace v oblasti bazálních ganglií se projeví extrapyramidovou symptomatikou, jako je tremor, myoklonus, dystonie nebo choreoatetóza. U více než 70 % dětí je vyjádřen imunodeficit postihující jak buněčnou, tak i humorální složku (Opal, 2022). Zhoršení buněčné imunity je příčinou častých respiračních infekcí u postižených dětí (Menkes, Sarnat et Maria, 2011). Očkování živými vakcínami je u dětí s AT kontraindikováno z důvodu možného rozvoje oportunní infekce. U pacientů s AT bývají zjištěny endokrinní dysfunkce. Běžná je např. růstová retardace, která je primárním rysem onemocnění a přímo souvisí s genetickou sekvenční variantou (Nissekorn et al., 2016). Pacienti mají výrazně vyšší celoživotní riziko vzniku nádorových onemocnění pro zvýšenou citlivost buněk k radiaci, v dětském věku převažují hematologické malignity, především lymfomy a akutní leukemie. V dospělosti se naopak zvyšuje riziko solidních nádorů, jako je karcinom prsu, jater, žaludku atd. Léčba poté vyžaduje individuální přístup vzhledem ke zvýšenému riziku toxicity chemoterapie a ozařování. Progresivní plicní onemocnění je spolu s malignitami hlavní příčinou morbidity a mortality.

Typickým laboratorním nálezem u pacientů s AT je elevace alfa-fetoproteinu (AFP) v séru. Koncentrace AFP nad 30 ng/ml je již považována za abnormní. Jeho koncentraci lze však hodnotit až u dětí starších 6 měsíců z důvodu jeho fyziologicky vyšší koncentrace u plodu, která přetrvává postnatálně. Skutečně spolehlivé výsledky můžeme očekávat až kolem 2 let věku, kdy se jeho hladina stabilizuje. Imunologické vyšetření odhalí T-buněčnou lymfopenii, dále u některých pacientů nalézáme změny v zastoupení imunoglobulinů nebo oligoklonální gamapatií. U pacientů s AT může být i subnormální hladina IGF-1 a vitaminu D (Nissekorn et al., 2016). Další laboratorní nálezy souvisí s progresí onemocnění, jedná

se např. o elevaci jaterních transamináz při jaterní dysfunkci nebo selhávání, hyperglykémii při inzulinové rezistenci nebo DM 2. typu, dyslipidemii.

Diagnostika je založena na klinickém obrazu a uvedených laboratorních abnormitách (viz výše). MRI mozku je u dětí obvykle normální, postupem věku může být patrna atrofizace mozečku odpovídající progresivní neurodegeneraci. Pro potvrzení diagnózy musí být provedeno molekulárně genetické vyšetření nebo imunoblotting (Gatti et Perlman, 2016).

Od 1. 1. 2022 je v ČR spuštěna pilotní fáze celoplošného dobrovolného novorozeneckého screeningu SCID (těžká kombinovaná imunodeficience), který je založen na metodice detekce TREC (z angl. T-cell receptor excision circles), jež využívá PCR metodu. Tato metoda identifikuje sníženou hladinu vylučovacího kruhu T-buněčného receptoru, díky tomu s největší pravděpodobností identifikuje odhadovaných 50 % dětí s AT, které mají lymfopenii (Mallott et al., 2013). Ideální by samozřejmě bylo následně provést genetické sekvenování zaměřené na AT.

Strategie léčby je symptomatická. Základem je multioborová dispenzarizace – imunologem, dětským neurologem, klinickým psychologem, onkologem, plicním a očním lékařem. Indikována je rehabilitace, ergoterapie a lázeňská péče. Akutní infekce by měla být vždy přeléčena vhodnými antimikrobiálními přípravky, ke zvážení je v některých případech také profylaktická terapie imunoglobuliny, zejména u dětí s hypogamaglobulinemií nebo poruchou tvorby specifických protilátek. U pacientů s opakovanými sinopulmonálními infekcemi je ke zvážení profylaktická terapie antibiotiky (Opal, 2022). Dále se doporučuje očkování proti pneumokokům a HPV. Celá rodina by měla být naočkována proti chřipce.

Dle studie publikované v roce 2021 v Movement Disorders doktorkou Veenhuis a jejími spolupracovníky má podávání nicotinamid ribosidu (NR) prokázaný efekt na vývoj ataxie, dysartrie i hladiny imunoglobulinů (Veenhuis et al., 2021). V tom samém roce Yang et al. prokázali vliv mitochondriální dysfunkce na stárnutí buněk a její ovlivnění při zvýšení intracelulární hladiny NAD (nikotinamid adenin dinukleotid). Dále dokázali, že léčba NR také zabraňuje neurodegene-

raci a potlačuje senescenci buněk a zlepšuje motorické funkce u myši Atm^{-/-} (Yang et al., 2021). V Univerzitní nemocnici Akershus v Oslu aktuálně probíhá klinická studie na lidských subjektech s cílem prokázat účinek NAD v prevenci rozvoje progresivního neurologického deficitu u AT. Z NR vzniká v těle NAD⁺, který je koenzymem pro redoxní reakce, což z něj činí klíčový prvek energetického metabolismu, navíc je také nezbytným kofaktorem pro neredoxní NAD⁺-dependentní enzymy, včetně sirtuinů, CD38 a poly(ADP-ribose) polymeráz. Může tak přímo i nepřímo ovlivňovat mnoho zásadních buněčných funkcí, včetně metabolických drah, oprav DNA, remodelace chromatinu, buněčného stárnutí a funkce imunitních buněk (Covarrubias et al., 2021).

Nasazujeme jej tedy každému dítěti s potvrzenou diagnózou. Pravidelné užívání NR v dávce 25 mg/kg/den, který jako doplněk stravy nemá žádné závažné nežádoucí účinky, by mohlo díky jeho vlivu na některé metabolické procesy v buňkách pozitivně ovlivnit průběh onemocnění.

Dále probíhají výzkumy zjišťující efekt antioxidantů, aminoglykosidových antibiotik, antisense morfolinových oligonukleotidů (AMO) a amlexanoxu, dexametazonu a betametazonu. S rozvojem genové terapie se otevírá i možnost jejího využití při léčbě AT. Výzkumný tým z Univerzity v Granadě se zaměřil na vložení správné verze genu ATM do buněk pacienta pomocí tzv. lentivirálního vektoru. Po vnesení genu zkoumali buňky, aby zjistili, zda se obnovily jejich normální funkce. U značné části buněk se funkční defekty spojené s patogenní variantou genu ATM výrazně zlepšily (Carranza et al., 2018). Většina těchto nových terapeutických přístupů je stále předmětem zkoumání.

Kazuistika 1

První pacient, kterého máme ve sledování, je nyní 6letý chlapec. Poprvé byl na našem pracovišti ambulantně vyšetřen v 19 měsících pro lehce nezralou chůzi. Ta se ale během dalších měsíců začala zhoršovat. Anamnesticky proběhlo těhotenství, porod i poporodní adaptace zcela bez komplikací. Psychomotorické milníky plnil v normě, začal chodit mezi 14.–15. měsícem věku. Nemocnost

měl běžnou jako ostatní děti v jeho věku, rodiče udávali jen časté rýmy. Antropometrické údaje odpovídají výškou pásnu 3. percentilu, hmotností pásnu 10. percentilu.

Chlapec špatně držel rovnováhu, hůře se i udržel vsedě, musel se zapířit za zády rukama. Jeho obtíže během dne kolísaly, zhoršovaly se zejména únavou. Klinicky se jednalo o obraz paleocerebellárního syndromu, ale bez rozšiřování báze při chůzi. Jeho potíže byly výraznější při pomalejší chůzi než při běhu.

Na prvním místě jsme vylučovali expanzivní proces CNS, ale MRI mozku i míchy bylo bez patologického nálezu. Doplnili jsme tedy lumbální punkci s odběrem mozkomíšního moku, opět s normálním nálezem. Elektrofyziologická vyšetření (EEG, EP, EMG) byla také bez patologie. Taktéž rtg hrudníku, SONO břicha i skrota, oční a ORL vyšetření. V laboratorním vyšetření dominovala těžká mikrocytární hypochromní sideropenická anémie s anizocytózou, zahájili jsme tedy terapii preparáty železa. Pro hypovitaminózu B₁₂ jsme doporučili její substituci.

Na základě výsledků jsme v diferenciální diagnostice zvažovali X-vázanou sideropenickou anémii s ataxií. Vzhledem k tomu, že během vyšetřovacího postupu byla u mladší sestry potvrzena celiakie, chtěli jsme vyloučit glutenovou ataxii při pozitivní rodinné anamnéze. Doplnili jsme sérové protilátky proti transglutamináze, proti gliadinu a endomyziu IgG a IgA, které byly kompletně negativní.

Pro zhoršující se klinický obraz a nejasnou etiologii ataxie jsme odeslali materiál ke genetickému vyšetření – panel ataxií, jehož výsledkem byla ataxie telangiektázie (chlapec je složený heterozygot pro patogenní mutaci c.1564_1565delGA a pravděpodobně patogenní mutaci c.9046 A>G genu ATM) při laboratorně hraničním alfafetoproteinu (AFP 25,1 ng/ml). Sérová hladina AFP při kontrolních laboratorních odběrech s odstupem času byla již patologická, tedy nad 30 ng/ml. Zahájili jsme symptomatickou terapii NR v dávce 25 mg/kg/den s efektem na další vývoj chlapce. Při ambulantní kontrole v 5 letech byl chlapec v chůzi stabilnější, zvládl poskoky na jedné noze, běh, chůzi do schodů, jízdu na kole a dle psychologického vyšetření disponuje kognitivní kapacitou odpovídající svému věku.

Kazuistika 2

Dalším naším pacientem je 5letý chlapec, poprvé vyšetřen na našem pracovišti ve 14 měsících pro ač samostatnou, tak nestabilní chůzi s horší koordinací, která byla od počátku hodnocena jako projev nezralosti. V čase se ale stav začal zhoršovat. Dominujícím příznakem byla ataxie – nejistota v prostoru, titubace, úchylka do stran, postupně přibývala i nestabilita v sedu s tendencí k pádům vzad. Pro frustraci monoparézu PDK s pozitivní pyramidovou iritací v topickém nálezu a úraz hlavy měsíc před vyšetřením jsme doplnili statimově CT mozku, kde byl normální nález.

Opět se jednalo o chlapce anamnesticky bez rizik v perinatálním období s normálními vývojovými daty. Stran onemocnění prodělal časté bronchitidy. Antropometrické údaje odpovídají výškou pásnu 50. percentilu.

Rozšířili jsme panel vyšetření, kdy MRI mozku vyloučilo strukturální abnormitu CNS, elektrofyziologická vyšetření (EEG, EP) byla bez patologie, stejně tak SONO břicha i skrota. Oční konzilium konstatovalo instabilní esotropii a na ORL byly popsány adenoidní vegetace, avšak tyto nálezy byly bez souvislosti s potížemi. V laboratorních odběrech byla v séru vyšší hladina AFP (59,8 ng/ml), lymfopenie a mírný pokles IgG (IgG1 2,47; IgG2 0,12). Odeslali jsme materiál ke genetickému vyšetření, které nám potvrdilo diagnózu ataxie telangiektázie – chlapec je složený heterozygot pro patogenní mutaci c.7630-2 A>C a pravděpodobně patogenní mutaci c.6096-9_6096-5del genu ATM. Do pravidelné medikace jsme nasadili NR v dávce 25 mg/kg/den.

Ve čtyřech letech se u chlapce objevily telangiektázie sklér (Obr. 1). Dle poslední kontroly v 5 letech je u něj stacionární nález v objektivním neurologickém vyšetření. Jeho kognitivní kapacita se pohybuje na věku zcela odpovídající úrovni a základní onemocnění se tedy zatím promítá pouze do koordinace motorických funkcí.

Závěr

AT je geneticky podmíněné multisystémové onemocnění s těžkou prognózou. Postihuje nejen nervový systém, ale i imunitní, způsobuje telangiektázie sklér a kůže, a predisponuje jedince ke vzniku malignit. Důležité je mít na

paměti radiační toxicitu a v případě nutnosti zobrazovacích vyšetření dát přednost MRI. Imunitní deficit má za následek opakované

respirační infekce a kontraindikaci očkování živými vakcínami. Naděje se vkládají jak do možnosti včasné diagnostiky pomocí novo-

rozeňeckého screeningu SCID, tak do užívání niagenu ke zlepšení kvality života a v neposlední řadě do výzkumu genové terapie.

LITERATURA

1. Aeskulab [online, cit 29. 8. 2022]. Available from: <https://www.aeskulab.cz/cs>.
2. Carranza D, Torres-Rusillo S, Ceballos-Pérez G, et al. Reconstitution of the Ataxia-Telangiectasia Cellular Phenotype With Lentiviral Vectors. *Front Immunol*. 2018;20;9:2703. doi: 10.3389/fimmu.2018.02703.
3. Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, et al. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(2):119-141. doi: 10.1038/s41580-020-00313-x.
4. Gatti R, Perlman S. Ataxia-Telangiectasia. 1999 Mar 19 [Updated 2016 Oct 27]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [Cit. 27. 11. 2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK26468/>.
5. Good Clinical Practice Network. [online, cit. 27. 11. 2022]. Available from: <https://ichgcp.net/index.php/cs/clinical-trials-registry/NCT04870866>.
6. Greenberger S, Berkun Y, Ben-Zeev B, et al. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):932-6. doi: 10.1016/j.jaad.2012. 12. 950.
7. Chun HH, Sun X, Nahas SA, Teraoka S, et al. Improved diagnostic testing for ataxia-telangiectasia by immunoblotting of nuclear lysates for ATM protein expression. *Mol Genet Metab*. 2003;80(4):437-43. doi: 10.1016/j.ymgme.2003. 09. 008. PMID: 14654357.
8. Mallott J, Kwan A, Church J, et al. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Immunol*. 2013;33:540-9. doi: 10.1007/s10875-012-9846-1.
9. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Dětská neurologie – II. díl. Praha Triton 2011, s. 1321; ISBN 978-80-7387-341-7.
10. Národní screeningové centrum [online, 29. 8. 2022]. Available from: <https://nsc.uzis.cz/>.
11. Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, et al. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort. *Pediatr Res*. 2016;79:889-894. Available from: <https://doi.org/10.1038/pr.2016. 19>.
12. Opal P. Ataxia-teleangiectasia. UpToDate 2022. [Cit. 29. 8. 2022]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ataxia-telangiectasia?search=ataxie%20teleangiect%C3%A1zie&source=search_result&selected-Title=7~150&usage_type=default&display_rank=7.
13. Riboldi GM, Samanta D, Frucht S. Ataxia Telangiectasia. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [Cit. 27. 11. 2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519542/>.
14. Spring K, Ahangari F, Scott SP, et al. Mice heterozygous for mutation in Atm, the gene involved in ataxia-telangiectasia, have heightened susceptibility to cancer. *Nat Genet*. 2002 Sep;32(1):185-90. doi: 10.1038/ng958.
15. Syllaba L, Henner K. Contribution à l'étude de l'indépendance de l'athétose double idiopathique et congénitale. Atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du réseau vasculaire conjonctival, intégrité psychique. *Revue neurologique*. 1926;1:541-560.
16. Veenhuis SJG, van Os NJH, Janssen AJWM, et al. Nicotinamide Riboside Improves Ataxia Scores and Immunoglobulin Levels in Ataxia Telangiectasia. *Mov Disord*. 2021;12: 2951-2957. doi.org/10.1002/mds.28788.
17. Verhagen M, Alfen N, Pillen S, et al. Neuromuscular Abnormalities in Ataxia Telangiectasia: A Clinical, Electrophysiological and Muscle Ultrasound Study. *Neuropediatrics*. 2007;38(3):117-121. doi:10.1055/s-2007-985899.
18. Yang B, Dan X, Hou Y, et al. NAD⁺ supplementation prevents STING-induced senescence in ataxia telangiectasia by improving mitophagy. *Aging Cell*. 2021;20(4):e13329. doi: 10.1111/accel.13329.