

## Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Ataksja teleangiektazja

Synonimy: zespół Louis-Barr, niezborność z poszerzeniem naczyń powierzchownych (ang. ataxia telangiectasia AT)

OMIM: 208900, 208910, 607585

ORPHA kod: 100

ICD-10: G11.3

### Definicja choroby

Ataksja-teleangiektazja (AT) jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną, postępującą chorobą neurodegeneracyjną o ciężkim i szybkim przebiegu naturalnym. Jest drugą co do częstości występowania ataksją mózdkową uwarunkowaną genetycznie. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny i wynika z obecności mutacji w genie ATM. Pierwszym objawem AT jest postępująca ataksja mózdkowa pojawiająca się około 1 r.ż., gdy dziecko zaczyna chodzić. Charakterystyczne są także zaburzenia gałkoruchowe w postaci apraksji, oczopląsu, dysmetrii gałkoruchowej. Powszechna jest choreoatetozą. Zmiany skórno-śluzówkowe w postaci teleangiektazji pojawiają się zwykle w okolicy 3-6 r.ż., choć nie u wszystkich chorych są obecne. Niedobór odporności predysponuje do nawracających infekcji. Chorzy mają także zwiększone ryzyko nowotworzenia.

Etiologia. Podłoże  genetyczne. Sposób dziedziczenia.

Ataksja-teleangiektazja należy do zespołów łamliwości chromosomowej, związanych z nieprawidłową naprawą DNA oraz jego nadwrażliwością na promieniowanie X. Choroba spowodowana jest mutacjami genu ATM (11q22.3). Koduje on kinazę serynowo- treoninową ATM odgrywającą kluczową rolę w kontroli naprawy podwójnej nici DNA. Kinaza ta fizjologicznie aktywowana jest poprzez pęknięcia DNA, przyczepia się w pobliżu miejsc uszkodzeń, a następnie rekrutuje inne białka naprawcze oraz koordynuje punkty kontrolne cyklu komórkowego. Niedobór białka ATM jest najsilniej wyrażony w  komórkach

Purkiniego mózdzku oraz w skórnych i spojówkowych komórkach śródbłonna. Mutacje genu ATM w 99% powodują brak białka ATM lub niedobór jego aktywności, w 1% odpowiadają za produkcję proteiny, która mimo prawidłowej ekspresji nie jest funkcjonalnej (ang. kinase-dead ATM).

## Epidemiologia

Jest to choroba ultraradka, częstość jej występowania wynosi ok. 1:40 000-1:100 000 żywych urodzeń. Częstość nosicielstwa mutacji w populacji szacuje się na 1:300.

## Opis kliniczny

Choroba charakteryzuje się szybkim, postępującym przebiegiem naturalnym. Klasyczna forma AT objawia się zaburzeniami neurologicznymi, niedoborami odporności, teleangiektazjami na skórze i spojówkach (nie muszą być obecne), wrażliwością na promieniowanie jonizujące oraz wysokim ryzykiem rozwoju nowotworów (m.in. chłoniaków niezłośliwych, białaczek, nowotworów OUN i piersi). Choroba ujawnia się u wszystkich pacjentów, z różnym nasileniem objawów. Dominują postępująca ataksja chodu i zaburzenia koordynacji ruchowej, które ulegają stopniowemu nasileniu i w wieku około 10 lat prowadzą do utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Manifestacja neurologiczna obejmuje także: zaburzenia szybkości skoordynowanych ruchów gałek ocznych (dysocjacja oczno-głowa, apraksja gałkoruchowa), drżenia głowy i kończyn, ruchy mimowolne (również podczas snu), dystonię, płasawicę, hipotonię, mioklonię, neuropatię czuciową i ruchową. Pojawiają się problemy z pisaniem, mową (cichy, niewyraźny głos, trudności z rozpoczęciem wypowiedzi), problemy z gryzieniem i połykaniem, specyficzne zaburzenia poznawcze i zez. Nawracające infekcje zatok przynosowych i dolnych dróg oddechowych mogą prowadzić do śródmiąższowej choroby płuc i rozstrzeni oskrzeli. Zaburzenia odporności wynikają głównie z niedoborów immunoglobulin. U chorych stwierdza się limfopenię oraz wysokie stężenie alfa-fetoproteiny (nie jest to swoisty objaw AT - występuje także w innych ataksjach). Dodatkowymi problemami mogą być: skolioza, opóźnienie dojrzewania płciowego, refluks żołądkowo-przetykowy, niedożywienie, niskorosłość i choroby autoimmunologiczne (nabyte bielactwo, nieinfekcyjna choroba ziarniniakowa skóry). Rozwój intelektualny najczęściej jest prawidłowy - 30% chorych ma umiarkowaną niepełnosprawność intelektualną.

## Diagnostyka

Rozpoznanie AT stawiane jest na podstawie diagnostyki molekularnej, po stwierdzeniu obecności biallelicznych (homozygotycznych lub złożonych heterozygotycznych) patogennych wariantów genu ATM. W pierwszej kolejności przeprowadzane jest sekwencjonowanie genu ATM (90% probantów ma mutacje wykryte tą metodą), a następnie analiza delecji/duplikacji (1-2%). Diagnoza może być też postawiona na podstawie immunoblottingu, który wykazuje całkowity brak (u 90% pacjentów) lub zmniejszoną ilość białka ATM. W linii komórek limfoblastoidalnych ocena immunoblottingu białka ATM jest metodą wysoko czułą i swoistą. W potwierdzeniu rozpoznania może pomóc także analiza cytogenetyczna z wykryciem translokacji 7;14. Sugestywne może być również podwyższone  $>10 \text{ ng/mL}$  stężenie AFP w surowicy krwi (u 95% pacjentów).

## Leczenie

Opieka nad pacjentami chorymi na AT polega na działaniach obejmujących leczenie objawowe, w tym fizjoterapię, logopedię, leczenie infekcji i powikłań płucnych. Ze względu na zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób układu oddechowego, European Respiratory Society przygotowało obszerne wytyczne dotyczące wielodyscyplinarnego leczenia, podkreślając potrzebę monitorowania czynności płuc, odżywienia oraz funkcji układu odpornościowego. U osób z częstymi i ciężkimi infekcjami przy niskich stężeniach IgG należy rozważyć substytucję immunoglobulin. Przy nasileniu objawów z układu oddechowego, zwłaszcza przewlekłego kaszlu z odksztuszaniem (niezależnie od objawów osłuchowych), wskazana jest profilaktyczna antybiotykoterapia. W przypadku występowania istotnych problemów z połykaniem lub powtarzających się aspiracji pokarmów do płuc, można podjąć próbę odżywiania przez gastrostomię odżywczą. Pacjenci wymagają wielospecjalistycznej opieki onkologicznej, immunologicznej, neurologicznej, logopedycznej, psychologicznej oraz dietetycznej. Dzieci potrzebują często wsparcia przy chodzeniu (balkonik) lub poruszają się za pomocą wózka inwalidzkiego. Częstotliwość i zakres zalecanych badań może się zwiększać i zależy od stanu chorego. Kluczowe znaczenie ma regularna fizjoterapia zmniejszająca skoliozę i przykurcze mięśni. Niezbędna jest optymalizacja i utrzymanie stałej aktywności fizycznej, poprawa funkcji oddechowych (m.in. nauka prawidłowej toalety drzewa oskrzelowego). Beta-blokery mogą zmniejszać drżenie i poprawiać wykonywanie precyzyjnych ruchów.

## Szczepienia ochronne

Szczepienia ochronne powinny być wykonywane wg kalendarza szczepień, z wcześniejszą oceną stanu zdrowia i funkcji układu immunologicznego. Dodatkowo zaleca się: coroczne szczepienia przeciwko grypie, szczepienia przeciwko ospie wietrznej, przeciwko HPV. Przy szczepieniach przeciwko pneumokokom sugeruje się stosowanie szczepionki skojarzonej ze

względu na słabą odpowiedź na szczepionkę polisacharydową. Przeciwwskazane są szczepienia przeciwko żółtej febrze oraz gruźlicy (powinny być wykonywane jedynie u pacjentów z narażeniem środowiskowym).

## Zalecenia szczególne

Szczególną uwagę należy zwrócić na ograniczenie do minimum narażenia na promieniowanie jonizujące oraz dym tytoniowy. Zarówno RTG, jak i TK powinny być stosowane jedynie w razie bezwzględnej konieczności, z użyciem jak najmniejszej dawki promieniowania, ograniczeniem czasu ekspozycji i powtarzania badań. Gdy tylko jest to możliwe, zalecane jest zastępowanie TK rezonansem magnetycznym. Pacjenci powinni zostać objęci stałą opieką onkologiczną. Ze względu na wysoką wrażliwość komórek u chorych na AT, leczenie onkologiczne zwykle wymaga odpowiedniego zredukowania dawek chemioterapii, tak aby zminimalizować efekty uboczne. Przeciwwskazane jest stosowanie radioterapii. Na zwiększone ryzyko nowotworzenia narażeni są również nosiciele ATM (np. 2-krotnie zwiększone ryzyko raka piersi). Możliwe są badania genetyczne w rodzinach, prenatalne oraz preimplantacyjne.

## Rokowanie

W związku z wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworów, neurodegeneracji oraz chorób infekcyjnych układu oddechowego rokowanie jest poważne. Oczekiwana długość życia różni się w zależności od nasilenia objawów AT, rodzaju mutacji i resztkowej aktywności białka ATM, ale większość osób, u których zdiagnozowano tę chorobę, dożywa wczesnej dorosłości (do 30 roku życia, z medianą wieku wynoszącą około 25 lat). Wczesne leczenie nawracających infekcji i profilaktyczne badania przesiewowe mogą pomóc wydłużyć oczekiwaną długość życia. Zwiększone ryzyko nowotworzenia powoduje, że do 20 r.ż. aż ok 35% pacjentów zachoruje na raka piersi, chłoniaka, białaczkę lub inny nowotwór.

## Organizacje pacjenckie

[A-T Children's Project](#)

[The National Ataxia Foundation \(NAF\)](#)

[A-T Society](#)

## Ważne strony internetowe

[Orphanet - ataksja teleangiektazja](#)

[rarediseases.info - ataksja teleangiektazja](#)

[OMIM - ataksja teleangiektazja](#)

[NCBI Genes and Disease: Ataxia-telangiectasia](#)

[ESID- europejskie stowarzyszenie do spraw niedoborów odporności](#)

## Ośrodki eksperckie

Poradnie Genetyczne

Ośrodki eksperckie chorób rzadkich

Poradnie Chorób Metabolicznych

## Autorzy opisu:

Magdalena Sieńko<sup>1</sup>, Milena Matuszczak<sup>2</sup>, Maria Giżewska

<sup>1</sup> Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego SPSK Nr 1 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie,

<sup>2</sup> Zakład Genetyki i Patologii, Międzynarodowego Centrum Nowotworów Dziedzicznych, Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie,

Data opisu

25.06.2023

---

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.