

EVOLUȚIA CLINICO-EXPLORATIVĂ ÎN SINDROMUL LOUIS-BAR LA COPII

CLINIC-PARACLINIC EVOLUTION IN CHILDREN WITH LOUIS-BAR SYNDROME

КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ СИНДРОМА ЛУИ-БАРА У ДЕТЕЙ

Rodica Selevestru¹, dr. med., asist. univ., **Cristina Tomacinschi**¹, medic pediatru rezident, **Svetlana Șciuca**¹, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, **Gheorghe Railean**², dr. hab. med., conf. cercet.

¹ *Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Gheorghe Railean, dr.*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Neurologie*

Rezumat

Sindromul Louis-Bar este o tulburare neurodegenerativă progresivă, cu debut precoce și o frecvență de aproximativ 1 din 400.000 de nașteri. Sindromul include: ataxie cerebeloasă progresivă, discurs diastartric, apraxie oculomotorie, coreoatetoză și, ulterior, telangiectazie oculocutanată. Imunodeficiența cu infecții sinopulmonare, sensibilitatea la cancer (de obicei limfoid) și sensibilitatea la radițiile ionizante sunt, de asemenea, caracteristice. Constatările de laborator includ: alfafetoproteina ridicată, atrofia cerebeloasă prin imagistică prin rezonanță magnetică, mutații în gena ATM.

Acesta este un studiu retrospectiv și informațiile au fost extrase din dosarele medicale ale pacienților. Toți subiecții au prezentat infecții recurente, în special sinopulmonare. În cadrul evaluării de laborator sa evidențiat deficiența imunoglobulinei A, limfopenia datorată numărului scăzut de limfocite T. Unii dintre acești pacienți necesită, de asemenea, înlocuirea imunoglobulinei umane și doi dintre ei au evoluat cu malignitate limfoidă (limfom non-Hodgkin).

Acest studiu demonstrează că aspectele clinice și nivelul imunodeficienței au o mare variație și că atât imunitatea celulară, cât și cea umorală ar putea fi afectate. O abordare multidisciplinară permite un control adecvat al episoadelor infecțioase și al comorbidităților asociate, cu un impact pozitiv asupra calității vieții lor.

Cuvinte cheie: sindromul Louis-Bar, ataxie-telangiectazie, imunodeficiență primară

Summary

Louis-Bar syndrome is a progressive neurodegenerative disorder, with onset in early childhood and a frequency of approximately 1 in 400,000 births in the UK and Ireland. The syndrome includes: progressive cerebellar ataxia, dysarthric speech, oculomotor apraxia, choreoathetosis and, later, oculocutaneous telangiectasia. Immunodeficiency with sinopulmonary infections, cancer susceptibility (usually lymphoid), and sensitivity to ionizing radiation are also characteristic. Laboratory findings include: elevated alphafetoprotein, cerebellar atrophy on magnetic resonance imaging, mutations in the ATM gene.

This is a retrospective study and the information was retrieved from the patients' medical records. All subjects presented recurrent infections, especially sinopulmonary. In laboratory evaluation it was shown immunoglobulin A deficiency, lymphopenia due to low lymphocyte T count. Some of these patients also require human immunoglobulin replacement and two of them evolved with lymphoid malignancy (non-Hodgkin lymphoma).

This study demonstrates that clinical aspects and level of immunodeficiency has a large variation and that both cellular and humoral immunity might be affected. A multidisciplinary approach allows adequate control of infectious episodes and related comorbidities with a positive impact on their quality of life.

Key words: Louis-Bar syndrome, ataxia-telangiectasia, primary immunodeficiency

Резюме

Синдром Луи-Бар - прогрессирующее нейродегенеративное расстройство с ранним началом и его частота приблизительно 1 из 400 000 родов. Синдром включает в себя: прогрессирующую мозжечковую атаксию, дизартрическую речь, окуломоторную апраксию, хореоатетоз и позднее окулокутанную телеангиэктазию. Также характерны иммунодефицит с синопульмональными инфекциями, восприимчивость к раку (обычно лимфоидная) и чувствительность к ионизирующему излучению. Лабораторные данные включают: повышенный альфафетопротейн, атрофию мозжечка на магнитно-резонансную томографию, мутации в гене ATM.

Это ретроспективное исследование, и информация была получена из медицинских записей пациентов. Все испытуемые выявили рецидивирующие инфекции, особенно ЛОР и легочные инфекции. В лабораторных анализах были выявлены: дефицит иммуноглобулина А, лимфопения из-за низкого количества Т-лимфоцитов. Эти пациенты нуждались в заместительной терапии с иммуноглобулином. У двух из них развились злокачественные заболевания (нон-Ходжкинская лимфома).

Это исследование демонстрирует, что клинические аспекты и уровень иммунодефицита имеют большие вариации и могут влиять как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Многодисциплинарный подход позволяет адекватно контролировать инфекционные эпизоды и сопутствующие заболевания с положительным воздействием на качество жизни.

Ключевые слова: синдром Луи-Бар, атаксия-телеангиэктазия, первичный иммунодефицит

Introducere

Sindromul Louis-Bar (ataxie-telangiectazie) este o afecțiune multisistemică autozomal-recesivă caracterizată printr-o degradare neurologică progresivă, ataxie cerebeloasă, imunodeficiență mixtă cu susceptibilitate pentru infecții sino-pulmonare, telangiectazii oculare și cutanate și predispoziție la malignități [3, 5].

Sindromul Louis-Bar trebuie să fie considerat unul din maladiile imunodeficitare, tulburările genetice predispuse la cancer, sindroamele de instabilitate cromozomială, sindroamele cu posibile defecte de reparare ale ADN, sindroamele progeroide și tulburările cu hipersensibilitate anormală la radiațiile X. Este o afecțiune heterogenă, cu o prezentare clinică și genetică variabilă evaluând în una din cele 4 forme clinice (A, C, D, E): – ataxie-telangiectazie clasică (forma completă); – forma clinică cu absența unor caracteristici, radiosensibilă; – ataxie-telangiectazie clasică, fără radiosensibilitate; – forma clinică cu absența unor manifestări, fără radiosensibilitate. Sindromul Louis-Bar poate fi, de asemenea, clasificat printre sindroamele neurocutanate, deși nu este una dintre facomatoze, așa cum a fost propus inițial, deoarece leziunile vasculare și cutanate ale ataxiei-telangiectaziei nu sunt nevi congenitali, ci se dezvoltă în cursul bolii ca o manifestare progerică [13, 35].

Chiar dacă este considerată o boală rară, 1:500000 (1:400000 în Marea Britanie) [22] aceasta trebuie diagnosticată cât mai timpuriu, pentru a crește speranța de viață a pacienților, care actualmente constituie în mediu 20-25 de ani [6, 27]. Se estimează că în Marea Britanie și Irlanda există în prezent aproximativ 150 de familii cu aproximativ 170 de cazuri cu ataxie-telangiectazie. Frecvența purtătorilor ar fi egală cu 0,3% sau aproximativ 1 din 300.

Conform altor surse [28] 1,4-2% din populație sunt heterozigoți ai genei responsabile de ataxie-telangiectazie, care au riscuri majore de cancer, în special, cancer mamar la genul feminin. Frecvența sindromului Louis Bar în structura nozologică a maladiilor imunodeficitare primare revine până la 7,2% cazuri. Nu se constată o dependență de sex, existând o afectare echivocă a fetelor și băieților [29, 31].

Primele descrieri ale pacienților cu ataxie-telangiectazie au fost publicate de Syllaba și Hennerin, 1926. Ei au observat coreoatetoză progresivă și telangiectazia oculară la 3 membri ai unei singure familii [30]. Raportarea următorului caz a fost peste 15 ani (1941) de către Louis-Bar, care a descris ataxia cerebeloasă progresivă și telangiectazia cutanată la un copil belgian. Sindromul a primit ulterior numele lui Louis-Bar. Ataxia-telangiectazia nu a fost descrisă ca o entitate clinică distinctă pentru încă 16 ani, până la Boder și Sedgwick în 1957 și Biemond în 1957, care în cadrul cercetărilor morfopatologice la autopsie au raportat malformații de dezvoltare a organelor, asociate cu manifestări neurologice și o a treia caracteristică majoră a bolii – infecții sino-pulmonare recurente [12, 16].

La pacienții cu sindromul Louis-Bar defectul genetic fiind localizat pe cromozomul 11q22-23. S-au constatat perturbări cromozomiale, ce se referă la translocații și inversii și în cromozomul 7 și 14 (7p14, 7q35, 14q32) [24, 35]. Pe cromozomul 11q22.3-23.1 este localizată gena ATM responsabilă pentru ataxie-telangiectazie. Gena implicată în normă codifică o proteină nucleară care participă în recunoașterea timpurie a defectelor ADN dublu catenar [18]. ATM este o kinază cu masă moleculară mare din familia PI3K, aceasta are un rol important în fosforilarea a sute de proteine implicate în activarea și

coordonarea ciclului celular, transcripția și expresia genelor, răspunsul la stresul oxidativ, apoptoză, ș. a. [1]. Conform datelor din literatura de specialitate au fost descrise peste 400 de mutații ale genei ATM la pacienții cu ataxie-telangiectazie, ceea ce face detectarea mutației costisitoare și cu potențial practic minor în programul de diagnostic [4].

În sindromul Louis Bar au loc tulburări ale sintezei ADN, care determină sensibilitatea excesivă a cromozomilor la influențe radiologice și ionizante cu apariția defectelor în structura cromozomilor și mutații patologice. Afectarea cromozomilor 7 și 14 ar fi responsabilă de frecvența infecțiilor și neoplaziilor. Mecanismele responsabile pentru manifestările neurologice, aplazia timică, telangiectazii, etc, nu sunt elucidate încă definitiv. Nu sunt excluse tulburările de diferențiere a celulelor stem și de eliminare a celulelor lezate postmitotic [15]. Dereglarea proceselor de reparație a ADN și maturare celulară în timus și structurile limfactice periferice influențează negativ funcțiile de control al homeostazei imune cu realizarea în complexul morbid al acestui sindrom, astfel că deficitul imunologic ar putea fi secundar.

Majoritatea pacienților prezintă o formă clasică a sindromului Louis Bar, cu genotip homozigot, ceea ce determină pierderea totală a proteinei ATM. Unii pacienți cu sindromul Louis Bar au mutații unice, în stare de heterozigot [12, 19, 31]. Diversitatea recombinățiilor intracromozomiale este în creștere, fapt care influențează polimorfismul clinic, riscul major pentru dezvoltarea diferitor maladii oncologice. Poliploidie și dublarea numărului de cromozomi este prezentă la ¼ pacienți. Heterozigoții cu diversitate de anomalii ale cromozomilor prezintă riscuri majorate pentru patologia oncologică.

Tulburarea diferențierii tisulare ar fi responsabilă de creșterea constantă a α -fetoproteinei (AFP). Aprecierea valorilor AFP la copiii suspecti, are sensibilitate înaltă pentru confirmarea sindromului ataxia-telangiectazia și este, ca marker tumoral. Este o glicoproteină asemănătoare albuminei, sintetizată în perioada fetală. După naștere, nivelul seric de AFP scade progresiv, ca aproximativ la 10 luni să atingă valori similare cu ale adultului [26, 31].

Tabloul clinic în sindromul Louis Bar este polimorf, cu sindroame variate din afectarea multisistemică. Manifestările neurologice în acest sindrom sunt prezentate cel mai frecvent prin ataxie cerebeloasă, distonie, coreoatetoză, tremor de repaus, neuronopatia celulelor cornului anterior, mai rar – polineuropatie. Semnele de ataxie cerebeloasă sunt primele manifestări clinice, care devin evidente în scurt timp după ce copiii încep să meargă și progresează până la imobilizarea acestora în scaun cu rotile către vârsta de 10-12 ani [23].

În prezent nu există nici o terapie stabilită pentru tratamentul definitiv în sindromul Louis Bar, acesta este simptomatic și de susținere. Programul terapeutic include neuro-reabilitarea fizică, a vorbirii, deglutiției, echipamente adaptive (orteze, scaune cu rotile). Importanță majoră se acordă abordării terapeutice și profilactice în gestionarea infecțiilor prin tratamentul precoce și profilactic cu antibiotice, administrarea vaccinurilor (*Str. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae*), imunoterapie de substituție cu imunoglobuline i/v [31].

Material și metode

În studiu au fost evaluați 3 pacienți cu ataxie-telangiectazie sau sindromul Louis Bar. Copiii au fost diagnosticați la diferite intervale de timp din anul 1999 până în 2014. Suspiciunea

pentru această afecțiune multisistemică autozomal-recesivă la copiii evaluați a fost prezența simptomatologiei neurologice progresive, cu ataxie cerebeloasă și susceptibilitate pentru infecții preponderent respiratorii superioare și inferioare.

Copiii au fost supuși unui algoritm complex de diagnostic explorativ: evaluarea valorilor imunității umorale, celulare, nivelul alfa-fetoproteinei, examinarea histologică a biopsiilor, RMN cerebral, CT pulmonar. Concentrația imunoglobulinelor a fost determinată prin metoda de imunodifuzie radială. Imunofenotiparea limfocitelor s-a efectuat prin tratarea complexă a celulelor cu anticorpi monoclonali prin microscopia luminiscentă indirectă imunochimică (ELISA). Concentrația AFP a fost apreciată imunochimic prin electrochemiluminiscență (ECLIA), valori crescute fiind considerate mai mari de 7 ng/mL.

Analiza genetică s-a efectuat secvențierea prin NextSeq și PCR sau RT-PCR al zonei deletate, iar ulterior analiza modificărilor nucleotidice identificate în serviciul de genetică la Institut Curie (Paris, Franța). Rezultatele examenului clinic și paraclinic al pacienților evaluați au fost interpretate individual și ca medie statistică. Prelucrarea datelor s-a efectuat utilizând pentru sinteza statistică extensiile tehnice și grafice ale softului Microsoft Office 2013, în conformitate cu metodologia tradițională pentru cercetările medico-biologice.

Rezultate și discuții

Ataxia-teleangiectazia reprezintă un sindrom complex cu afectare multisistemică, care include degradarea neurologică, imunodeficiență combinată [17], infecții bronhopulmonare, infecții otorinolaringologice, teleangiectazii oculo-cutanate, predispoziție la malignități, radiosensibilitate celulară și un nivel crescut de alfa-fetoproteină [11].

În studiu au fost evaluați retrospectiv și prospectiv rezultatele examenului clinic și paraclinic a 3 pacienți (doi băieți și o fetiță) diagnosticați cu sindromul ataxie-teleangiectazie. Vârsta medie a copiilor la momentul inițierii evaluării a fost egală cu $7,9 \pm 2,8$ ani, doi băieți de 8 ani și de 13 ani, o fetiță de 2,8 ani. Toți copiii sunt din familii non-consacvine, născuți la termen, fără semne de suferință perinatală, vaccinați conform calendarului (2 dintre ei prezentând un sindrom febril pronunțat care greu ceda la AINS). Dezvoltarea fizică este patologică, submedie la pacienții de vârstă mai mare de 8 și 13 ani, ambii având atât masa și talia între (p 0-3), fetița de 2,8 ani a fost apreciată cu dezvoltarea fizică medie (p 25-75). Relatările din literatură atestă, că tulburările de creștere sunt depistate la majoritatea pacienților, atât greutatea, cât și talia, rar depășind percentila 10. Se presupune, că în tulburările de creștere ar fi implicate infecțiile sino-pulmonare frecvente, dar un studiu recent etalează la pacienții cu ataxie-teleangiectazie (58,3%) o dereglare a axului GH/IGF1 [33].

De la vârsta de sugar, copiii din studiu realizează frecvente episoade infecțioase, cu preponderență respiratorii. Chiar din primul an de viață acești copii sunt considerați frecvent bolnavi, prezentând infecții bronhopulmonare și ORL. Conform antecedentelor personale retrospective, ei sunt la evidență cu mai mult de 10 episoade de IRA pe an. Ulterior în vârsta antepreșcolară au fost înregistrate mai mult de 7 episoade de infecții recurente în an la acești copii, printre care internări frecvente pentru pneumonii, sinuzite, angine, otite purulente apreciate cu evoluție severă. Agenții patogeni responsabili sunt confirmați prin examenul bacteriologic al sputei, frotiu din rinofaringe: *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*.

Mai frecvent, conform cercetărilor din domeniu, sunt constatate infecțiile respiratorii cu manifestări pulmonare. Acestea apar la aproximativ 70% din pacienți [6]. Deficitul genei ATM, localizată pe cromozomul 11q22.3-23.1, implicată în normă în codificarea unei proteine nucleare, care recunoaște timpuriu defectele ADN-ului dublu catenar [1], contribuie la creșterea răspunsului inflamator, fapt ce a fost confirmat prin niveluri crescute de factori pro-inflamatori în pulmonii afectați [21]. Afecțiunile respiratorii la copiii cu sindromul Louis Bar pot fi încadrate în trei grupe, printre care: infecțiile sino-pulmonare recurente și bronșiectazii; bolile pulmonare interstițiale, fibroza pulmonară (ILD) și maladii pulmonare asociate cu deficit neuromuscular, ca rezultat a tulburărilor bulbare și cele de la nivelul măduvei spinării [10, 20].

Manifestările infecțioase respiratorii la copiii examinați sunt asociate cu sindroame de afectare neurologică. Simptomatologie neurologică precoce a fost depistată la cel mai mic copil – fetița prin mișcări anormale ale capului după vârsta de 12 luni, care au involuat când copilul a început să meargă la 1,5 ani. Acestea au fost niște manifestări tranzitorii din cele relatate de mama. Sindroame neurologice alarmante, care au impus adresarea părinților la medic, au fost manifestările de ataxie, caracteristică pentru toți pacienții. Vârsta medie a debutului ataxiei a fost $1,9 \pm 0,1$ ani.

Mersul la acești pacienți fiind instabil, nesigur, dificil, anxios; vârsta variațiilor de debut al ataxiei a fost 1,3-3 ani, care la 2 pacienți a fost etichetată ca paralizie cerebrală infantilă. Deci n-au fost detectate caracteristici neurologice evidente în copilăria timpurie la copiii din studiu. Ataxia fiind, un prim semn distinctiv diagnostic al tulburărilor neurologice. Progresia bolii fiind evidentă în anii următori înaintând în vârstă, pentru ca la 7 ani un băiețel să ajungă la scaunul cu roțile.

Conform studiilor internaționale, ataxia cerebeloasă este primul simptom în formele clasice ale ataxiei-teleangiectazie [34], aceasta devine evidentă în scurt timp după ce copiii încep să meargă și progresează până la imobilizarea acestora în scaun cu roțile, pe la vârsta de 10-12 ani [18].

În cazul fetiței cu sindromul Louis Bar după vârsta de 3,5 ani a fost observată o ușoară îmbunătățire a mersului. Unii cercetători menționează că dezvoltarea normală a abilităților motorii la 2-5 ani tinde să mascheze progresia ataxiei, menținându-se un mers ciudat cum ar fi "clown" mic, fiind o constatare extrem de sugestivă pentru ataxie-teleangiectazie [14].

La examenul neurologic 2 dintre copiii cu sindromul Louis Bar aveau reflexe osteotendinoase profunde absente la vârsta medie $11,5 \pm 2,12$ ani. Din datele literaturii de la vârsta de 8 ani la majoritatea copiilor se constată reducerea sau chiar absența reflexelor osteo-tendinoase profunde. Tulburările de mers au fost asociate la toți copiii cu semne de disartrie, care sunt relatate și în datele literaturii fiind prezente aproape la toți bolnavii [32].

Infecțiile respiratorii frecvente, cu evoluție severă și simptomatologia neurologică a impus suspectarea la pacienții evaluați cu o ulterioară confirmare a ataxiei-teleangiectaziei la vârsta medie de $5,9 \pm 1,95$ ani.

Teleangiectaziile oculare sunt prezente la aproximativ 97% din bolnavi, debutul lor fiind între 3-6 ani [11], fapt care s-a confirmat și în cazul pacienților din studiul nostru. Vârsta medie de realizare clinică a teleangiectaziilor oculare la copiii examinați a fost de $6,6 \pm 1,08$ ani.

Cercetările imunologice la copiii cu sindromul Louis Bar sunt concludente pentru identificarea deficitului imunității

umorale și celulare. Disgamaglobulinemiile în sindromul Louis Bar se manifestă prin nivel scăzut/absent în aproximativ 70% al IgA (inclusiv IgAs), un nivel normal sau scăzut al IgG (deficit al subclasselor IgG₂ și IgG₄) și IgE totale, iar concentrația IgM la 60% dintre pacienți poate fi crescută sau normală [2, 20]. La etapa diagnosticului de sindrom Louis Bar media valorii IgG în ser la copiii din studiu era 5,1±0,74 g/l, cu variații de 4,1-6,0 g/l; IgA cu media de 0,21±0,18 g/l și variații de 0-0,5 g/l; nivelul seric al IgM era normal și atinge valori 2,1±1,75 g/l cu variații 0,7-5,0 g/l, iar concentrația serică a IgE era de 27,2±15,8 g/l.

Cunoscând numărul de infecții recurente pe an și nivelul IgG a fost calculat coeficientul de corelație Pearson, astfel $r = -0,98$, ceea ce denotă o corelație înaltă indirectă între cele 2 valori – cu cât mai mare este concentrația serică a IgG cu atât mai puține episoade de infecții recurente respiratorii suportă copilul și invers.

Sindromul Louis Bar este o imunodeficiență combinată, fapt care determină cercetarea imunității celulare; publicațiile din domeniu relatează o depistare frecventă a pacienților cu număr scăzut de limfocite T, în special din contul CD3 și CD4 (69%), dar cu un număr normal sau ușor scăzut al CD8 (51%), precum și reducerea numărului limfocitelor B (CD20 – 75%), dar o cantitate crescută de limfocite T-killer [7, 21].

Examenul hemoleucografic al copiilor din studiu a constatat valori medii reduse ale limfocitelor de 21,3±4,06%, iar în numărul absolut se cuantifică valori considerabil scăzute (1,99±0,65x10⁹/l) a limfocitelor la toți copiii. Imunofenotiparea limfocitară a confirmat pentru toți copiii un număr scăzut de limfocite CD4, media fiind 29,5±1,96% (0,6±0,23x10⁹/l), valoarea medie a limfocitelor CD8 – 17,5±2,5%, CD20 – 19±3,08%. Limfocitele CD8 sunt scăzute în cazul tuturor copiilor, limfocitele CD20 fiind la limita inferioară a normativelor de vârstă. La 2 dintre copii au fost dozate și limfocitele T-killeri, cunoscuți ca fiind majorați în ataxie-telangiectazie, fapt care s-a adeverit și în cazul nostru, media CD16 – 32±4,24%.

Cercetarea alfa-fetoproteinei la copiii din studiu a relatat valori crescute la toți cu o medie de 289,7±188,05 ng/mL, care este de aproximativ de 28 ori mai mare decât nivelul maxim admis [25].

Cercetările molecular-genetice efectuate la un copil au identificat prezența mutației c. 1564_1565del/p. (Glu Ilefs 522*43), statut de heterozigot pe exonul 10 (amplicon 12) a genei ATM și prezența mutației c.7630-2A C, statut de heterozigot, pe intronul 51 (amplicon 54) a genei ATM.

Examinarea imagistică prin RMN/CT cerebral relevă pentru 2 copii din studiu structuri cerebrale normal dezvoltate, iar într-un caz se depistează hipoplazia vernixului cerebelar cu dilatarea chistică a cisternei Magna. Astfel de modificări sunt descrise în literatură ca fiind caracteristice degenerării cerebelare [9], care se vizualizează imagistic, conform relatărilor unor autori, către vârsta de 7-8 ani [10].

Băiatul în vârstă de 13 ani prezenta limfadenopatii cervico-supraclaviculare, la CT pulmonară majorarea ganglionilor limfatici paraaortali pe stânga până la 0,9x1,4 cm (N 1,0-1,3 cm), bronhopulmonari pe dreapta cu dimensiuni de 1,2x1 cm, axilari pe stânga până la 1,8x2,7 cm, cervicali bilateral până la 1,3 cm, submandibulari – 1,4 cm. Biopsia ganglionilor limfatici intratoracici prin toracotomie deschisă cu cercetări histopatologice a confirmat diagnosticul de limfom non-Hodgkin, varianta microlimfoblastică (figura 1, 2).

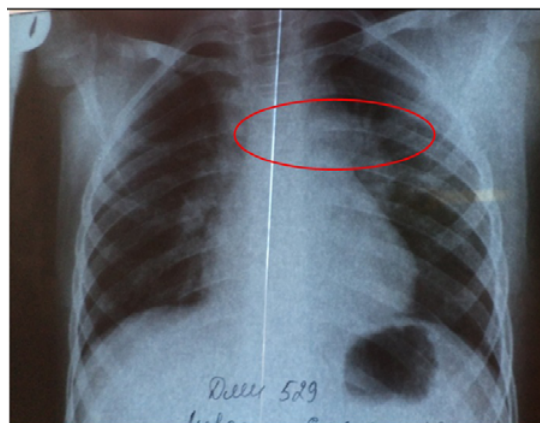


Fig. 1. R-grafia pulmonară – umbra mediastinului lărgită 6,4x6,5 cm



Fig. 2. CT pulmonară – ganglioni limfatici paraaortali pe stânga, dimensiuni 0,9x1,4 cm

Pentru ataxie telangiectazie sunt caracteristice malignitățile (10%-20%, chiar 40% în alte surse) și anume cele ale țesutului limforeticular (leucemii acute, limfom non-/Hodgkin) și cancerul de sân, condiționate de lipsa funcției genei ATM [8]. Studiile anterioare au indicat o incidență înaltă a leucemiilor limfoblastice acute cu celule T (ALLs) și leucemiei prolimfocitare cu celule T, iar în publicațiile recente sunt relatate cazuri de limfomul non-Hodgkin cu celule B (NHL) și limfomul Hodgkin (HL) [8, 31].

Evoluția cazurilor prezentate în lucrare este nefavorabilă la 2 copii, care au decedat peste 2 și respectiv 7 ani după confirmarea diagnosticului, ambii având malignități de tip hemoblastoze și infecții, în special pneumonii complicate cu septicemii, bronșiectazii. Un copil face tratamente de substituție cu imunoglobulină umană recombinată, având o stare generală relativ satisfăcătoare.

Concluzii

Sindromul Louis Bar este o boală rară, multisistemică, cu debut precoce în copilărie, manifestată prin ataxie-telangiectazie progresivă asociată cu imunodeficiență primară și dezvoltarea complicațiilor infecțioase pulmonare, otorinolaringologice, septicemiei.

Sindromul Louis Bar la copiii din studiu evoluează cu risc de malignitate limfoidă (limfom non-Hodgkin), care determină un prognostic rezervat.

O abordare multidisciplinară ar permite un control adecvat al episoadelor infecțioase și al comorbidităților asociate, cu un impact pozitiv asupra calității vieții lor.

Bibliografie

1. Ambrose JM, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions *Blood*. 2013;121(20): 4036-4045
2. Azarsiz E, Karaca NE, et al. Do elevated serum IgM levels have to be included in probable diagnosis criteria of patients with ataxia-telangiectasia?. *Int J Immun. Pharm*. 2014. 27(3):421-427
3. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia; a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics*. 1958;21(4):526-54.
4. Campbell C, et al. ATM mutations on distinct SNP and STR haplotypes in ataxia-telangiectasia patients of differing ethnicities reveal ancestral founder effects. *Hum Mutat*. 2003;21(1):80-5
5. Chaudhary MW, Al-Baradie RS; Ataxia-telangiectasia: future prospects. *Appl Clin Genet*. 2014; 7:159-67
6. Crawford TO, Skolasky RL, et al., Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child* 2006;91:610–611
7. De Lima Honório Dumas et al.: Ataxia-telangiectasia: immunologic profile and clinical outcome. *World Allergy Organization Journal* 2015 8(Suppl 1):A203
8. Felipe Suarez, Nizar Mahlaoui, 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, 33:202-208
9. Firat AK, Karakas HM, Firat Y, Yakinci C. Quantitative evaluation of brain involvement in ataxia telangiectasia by diffusion weighted MR imaging. *Eur J Radiol*. 2005;56(2):192–6
10. Gatti R., Perlman S. Ataxia-Telangiectasia. *Departments of Pathology, Human Genetics. GeneReviews*. 2016-<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK26468>
11. Greenberger S, Berkun Y, et al., Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):932-6
12. Hélio A.G. et al, Ataxia telangiectasia – a historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. *Journal of Neurological Sciences*. 2015. 355: 3–6
13. Iagăru N., Iușan M.. Sindromul ataxie-telangiectazie. *Prezentare de caz și comentarii din literatură*. București. 2007. *Practica Medicală Vol. 2, N 3(7)*, 188-194
14. Jackson TJ., Chow G., et al. Longitudinal analysis of the neurological features of ataxia-telangiectasia. *Developmental medicine & child neurology. Mac Keith Press*. 2016. 58:690–697
15. 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
16. Louis-Bar D. Sur syndrome progressif comprenant des telangiectasies capillaires cutanees et conjonctivales symetriques, a disposition naevoide et de troubles cerebelleux. *Confin Neurol (Basel)*. 1941. 4:32-42
17. Nakamura K, Du L, Tunuguntla R, Fike F, Cavalieri S, et al. Functional characterization and targeted correction of ATM mutations identified in Japanese patients with ataxia-telangiectasia. 2012. *Hum Mutat* 33: 198-208
18. Navarrete-Meneses MP, Perez-Vera P. Síndromes de inestabilidad cromosomica asociados con inmunodeficiencia: aspectos citogeneticos de importancia en el diagnostico. *Pediatrics*. 2012;21(1):13-22
19. Navratil Marta, Đuranović Vlasta, Ataxia-Telangiectasia Presenting as Cerebral Palsy and Recurrent Wheezing: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2015; 16: 631–636
20. Nelson textbook of pediatrics, twentieth edition, chapter 126, p 1027
21. Nowak-Węgrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2004;144:505–511
22. Plebani A., Ataxia telangiectasia. Recommendations for diagnosis and treatment. 2007. p.40
23. Rothblum-Oviatt Cynthia, Wright Jennifer, Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016. 11:159
24. Șciuca S., et al. Eșențialul în imunologia copilului. Chișinău. 2009. Tipografia centrală. p.400
25. Stray-Pedersen A., Borresen-Dale A.L., et al. Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia-telangiectasia. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2007. Volume 11, Issue 6, Pages 375–380
26. Sturgeon CA, Duffy MJ, Hofmann BR. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. Practice Guidelines for Use of Tumor Markers. Laboratory medicine practice guidelines. *Clin Chem*. 2010;56(6):e1-e48
27. Sturgeon CM, Limitations of assay techniques for tumor markers. In: *Tumor markers: physiology, pathobiology, technology and clinical applications*. Washington. AACC Press, 2002:65–8
28. Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med*. 2000. 133(10):770-8
29. Swift M, Morrell D, et al., The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 1986;39:573-83
30. Syllaba L, Henner K. Contributions to the independence of idiopathic and congenital double athetosis. *Rev Neurol*. 1926;1:541–562
31. Taylor Malcolm. Ataxia-telangiectasia in children. Guidance on diagnosis and clinical care. The University of Birmingham. 2014, p 32
32. Termsarasab P., Yang AC., Frucht SJ.. Myoclonus in Ataxia-Telangiectasia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015; 5: 298
33. Verhagen M., et al., Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood, *Neurology* 73, 2009, 430–437
34. Verhagen MM, Last JI, Hogervorst FB, et al. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: a genotype-phenotype study. *Hum Mutat*. 2012;33:561-71
35. Ziv Y, Rotman G, et al. The ATC (ataxia-telangiectasia complementation group C) locus localizes to 11q22-q23. *Genomics*. 1991. 9(2):373-5