



II Encontro ASBAI-BRAGID

Alterações metabólicas na ataxia telangiectasia



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Roseli Oselka Saccardo Sarni

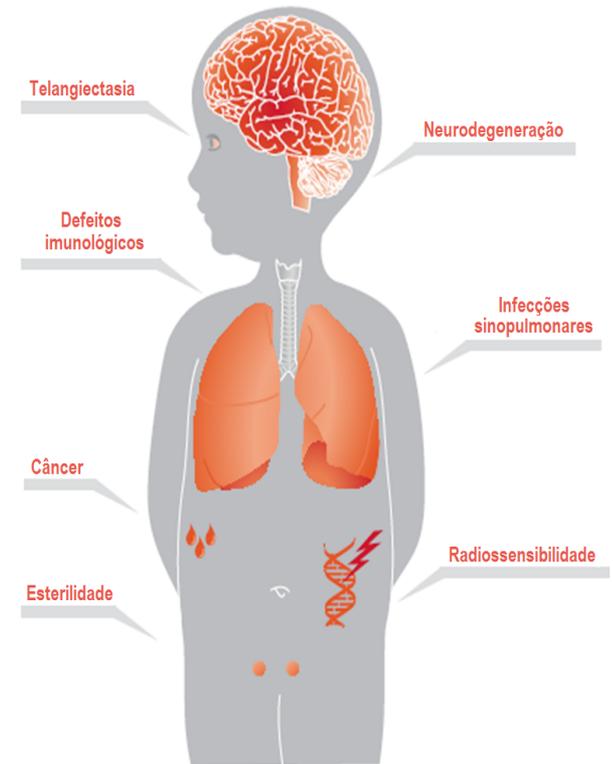
Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions

Mark Ambrose¹ and Richard A. Gatti²⁻⁴

¹School of Medicine, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia; and ²Departments of Pathology & Laboratory Medicine, ³Human Genetics, and ⁴Molecular Biology Institute, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA

Fenótipo estendido da A-T:

- Retardo do crescimento
- Envelhecimento precoce
- Manifestações de disfunção mitocondrial;
- Respostas inadequadas ao estresse oxidativo;
- **Resistência insulínica**
- **Diabetes**
- **Risco para o desenvolvimento de DCV**
- **Esteatohepatite**





ATM kinase: Much more than a DNA damage responsive protein



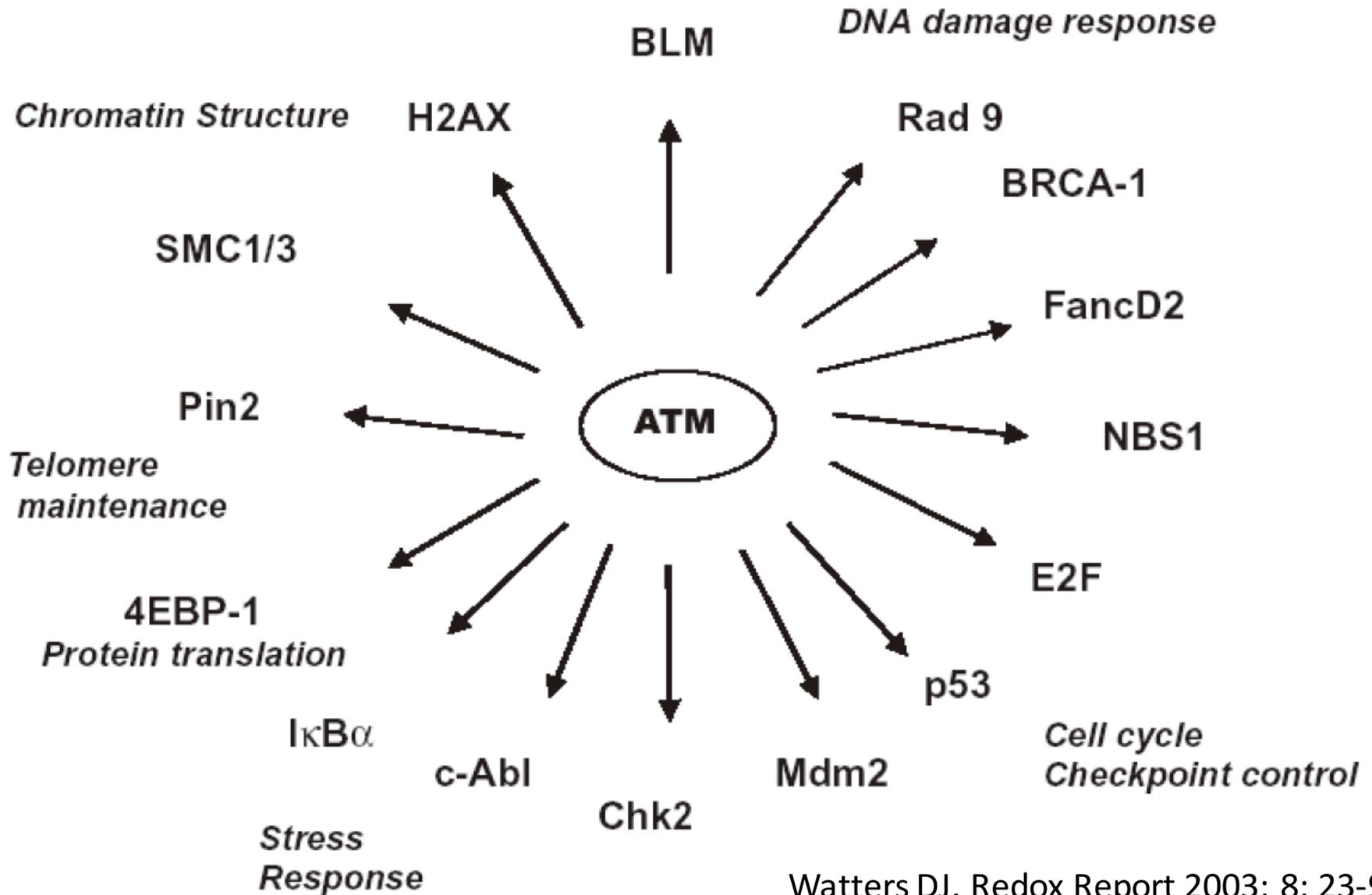
Ayushi Guleria, Sudhir Chandna*

Division of Natural Radiation Response Mechanisms, Institute of Nuclear Medicine and Allied Sciences, Delhi 110054, India

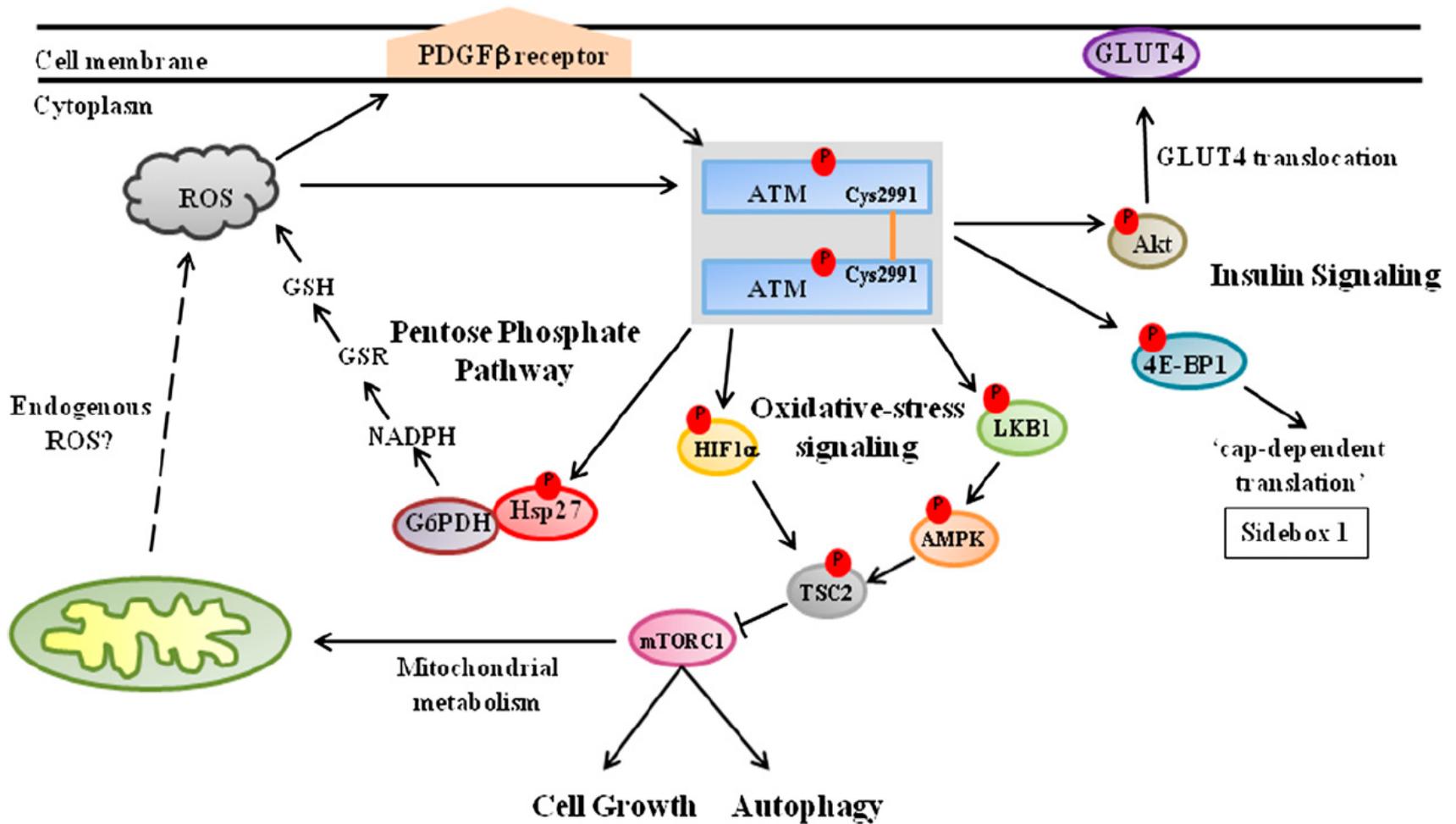
Proteína ATM (*ataxia-telangiectasia-mutated*)

- Pacientes AT apresentam inativação ou ausência da proteína ATM (quinase de alto peso molecular)
- ATM **nuclear** (reconhecimento e reparo ao DNA) e **citoplasmática** (fosforila centenas de substratos proteicos que ativam e coordenam vias de sinalização)

Proteínas que são fosforiladas pela ATM



ATM: sinalização vias metabólicas (citoplasma)

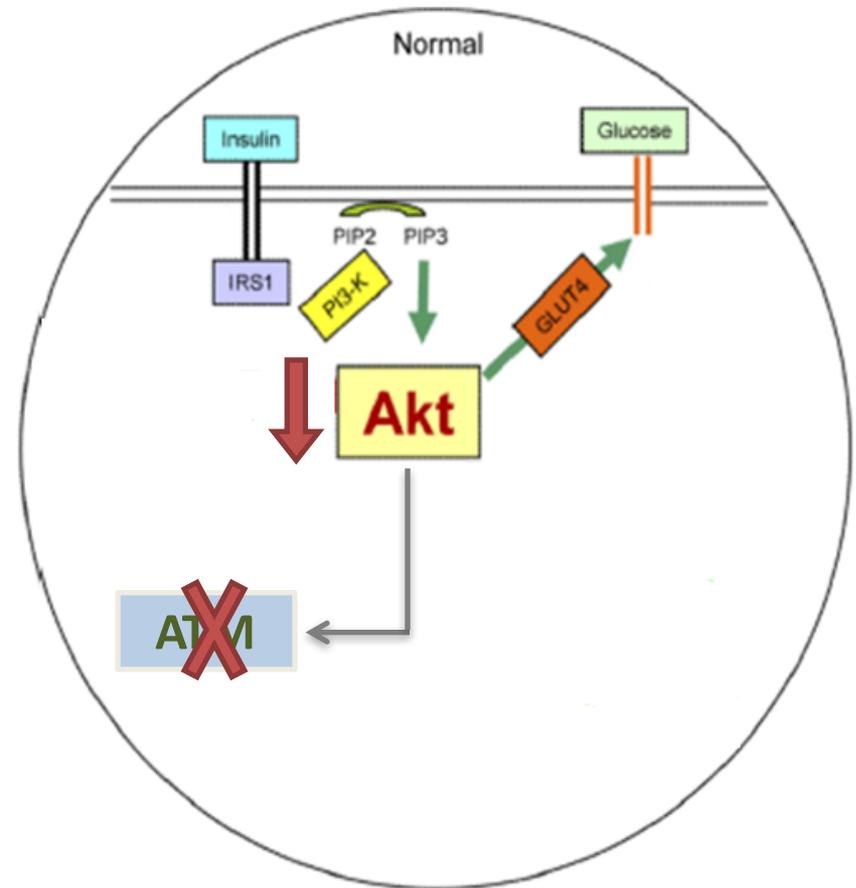


A-T e Sinalização de Insulina

Bloqueio da atividade da ATM em células do músculo esquelético de ratos:

- **Fosforilação AKt** significativamente reduzida
- Redução na captação de glicose mediada por insulina

Halaby MJ *et al.*, 2008



Adaptada Chakraborty *et al.*, 2010

A-T e Sinalização de Insulina

Deleção ou mutação do gene p53:

p53: regula transcrição – expressão de genes antioxidantes e envolvidos no metabolismo



Elevados níveis de EROS
Intolerância a Glicose
Resistência Insulínica
Fosforilação reduzida do Akt

→ **EROs** podem interferir nas vias de **sinalização da insulina e homeostase da glicose**

Armata et al., 2010; Sablina et al., 2005

A-T e Intolerância à Glicose

Células β pancreáticas:

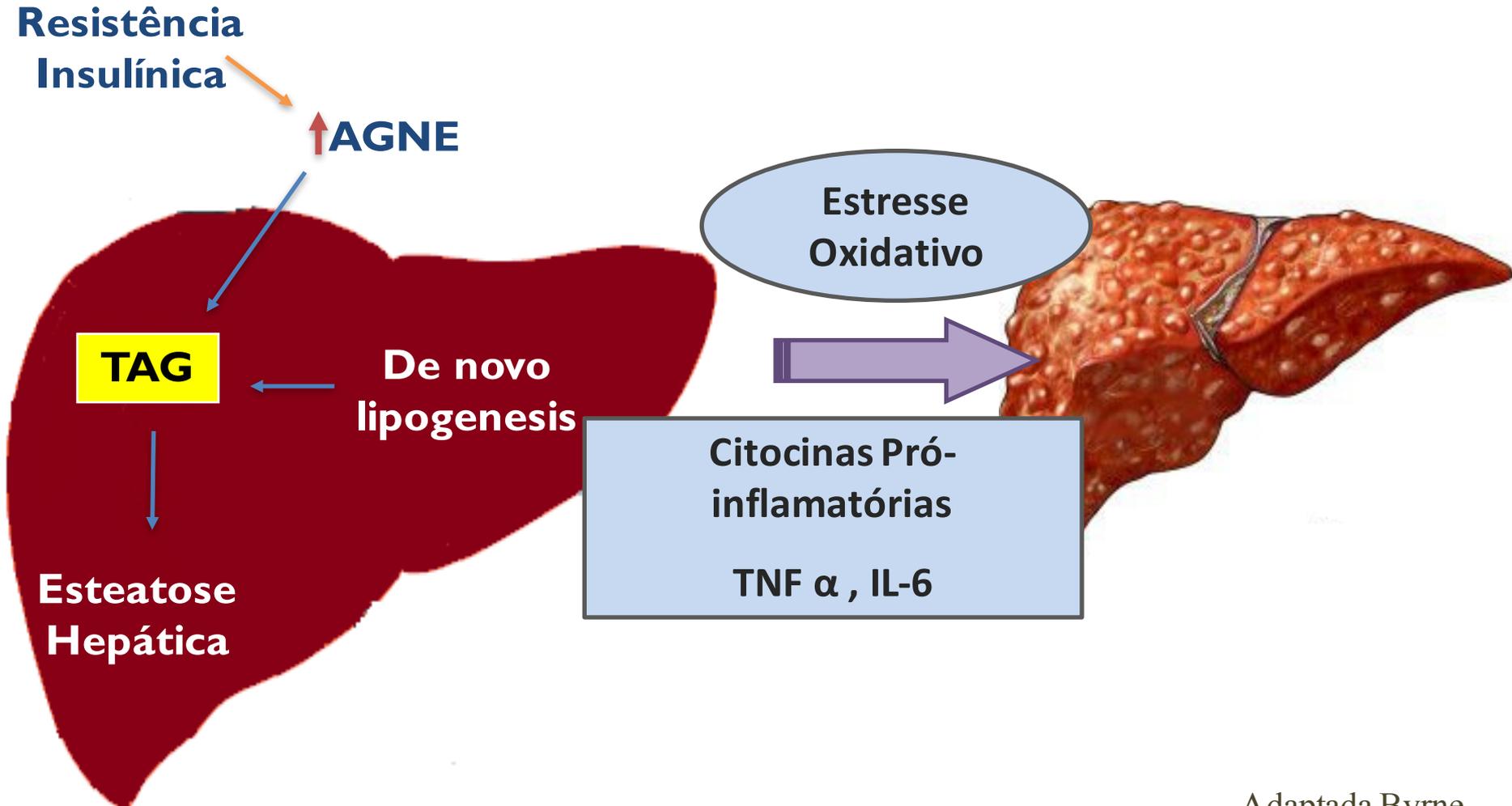
→ ATM-/-: redução na secreção de insulina e hiperglicemia transitória



causa primária do diabetes

→ Declínio progressivo na secreção da insulina: **disfunção das células β pancreáticas possivelmente por apoptose das ilhotas**

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGA)

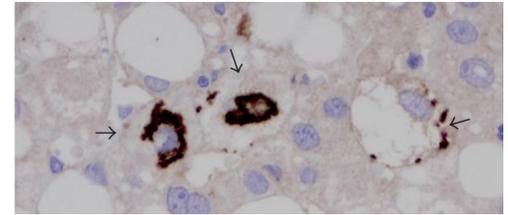
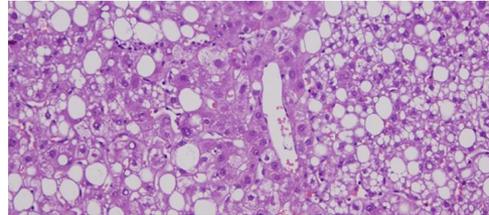


Case Report

**Nonalcoholic Steatohepatitis in
a Patient with Ataxia-Telangiectasia**

Trinidad Caballero,^{1,2} Mercedes Caba-Molina,¹
Javier Salmerón,² and Mercedes Gómez-Morales¹

Caballero et al. Case Reports Hepatol. 2014: 761250.



- Paciente AT sexo masculino 22 anos (diagnóstico há 6 anos) referido a serviço especializado por dislipidemia e alteração nas provas de função hepática há 3 anos
- Biópsia: lesões semelhantes à esteatohepatite não alcoólica (síndrome metabólica)
 - Imunohistoquímica: expressão da proteína ATM ausente no núcleo dos hepatócitos.

Liver Disease in Pediatric Patients With Ataxia Telangiectasia: A Novel Report

**Batia Weiss, †Alexander Krauthammer, ‡Michalle Soudack, *Avishay Lahad, §Ifat Sarouk,
†Raz Somech, ||Gali Heimer, ||Bruria Ben-Zeev, and ||Andreea Nissenkorn*

- Estudo de coorte retrospectivo;
- 53 pacientes com A-T ($9,9 \pm 5,1$ anos).

Resultados:

- 43,4% alterações das enzimas hepáticas;
- 39% esteatose hepática (ultrassonografia);
- 2 pacientes biopsiados: 1 esteatose leve/moderada e 1 fibrose.

Linear growth and endocrine function in children with ataxia telangiectasia

Mohammad Ehlayel^{1,2}, Ashraf Soliman^{1,2,3}, Vincenzo De Sanctis⁴

¹Department of Pediatrics, Weill Cornell Medical College, State of Qatar, ²Department of Pediatrics, Section of Pediatric Allergy-Immunology,

³Department of Pediatrics, Section of Pediatric Endocrinology, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar, ⁴Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Private Accredited Hospital Quisisana Hospital, Ferrara, Italy

13 pacientes com média de idade 7,7anos

Table 1: Anthropometric and hormonal data in children with AT

	HtSDS	BMI (kg/m ²)	MPHtSDS	IGF-I (ug/L)	FT4 (pg/ml)	TSH (mIU/L)	Anti TPO (U/ml)	Albumin (g/L)	ALT (U/L)	Ferritin (ug/L)
Mean	-1.4	15.1	-1.3	149	15.2	7.3	88.7	39.2	42.2	324.0
SDS	1.2	2.4	1.1	110	3.8	13.6	131	7.2	24.2	606.3
Number of patients investigated	13.0	13.0	13.0	8.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	9.0
Abnormal %	38	38	31	38	15	31	15	15	38	22

HtSDS: Height standard deviation score, MPHtSDS: Mid-parental height standard deviation score, IGF-I: Insulin-like growth factor 1, Anti TPO: Anti-thyroid peroxidase immunoglobulin, ALT: Alanine transferase, FT4: Free thyroxine 4, AT: Ataxia telangiectasia, TSH: Thyrotropin, BMI: Body mass index, SDS: Standard deviation score

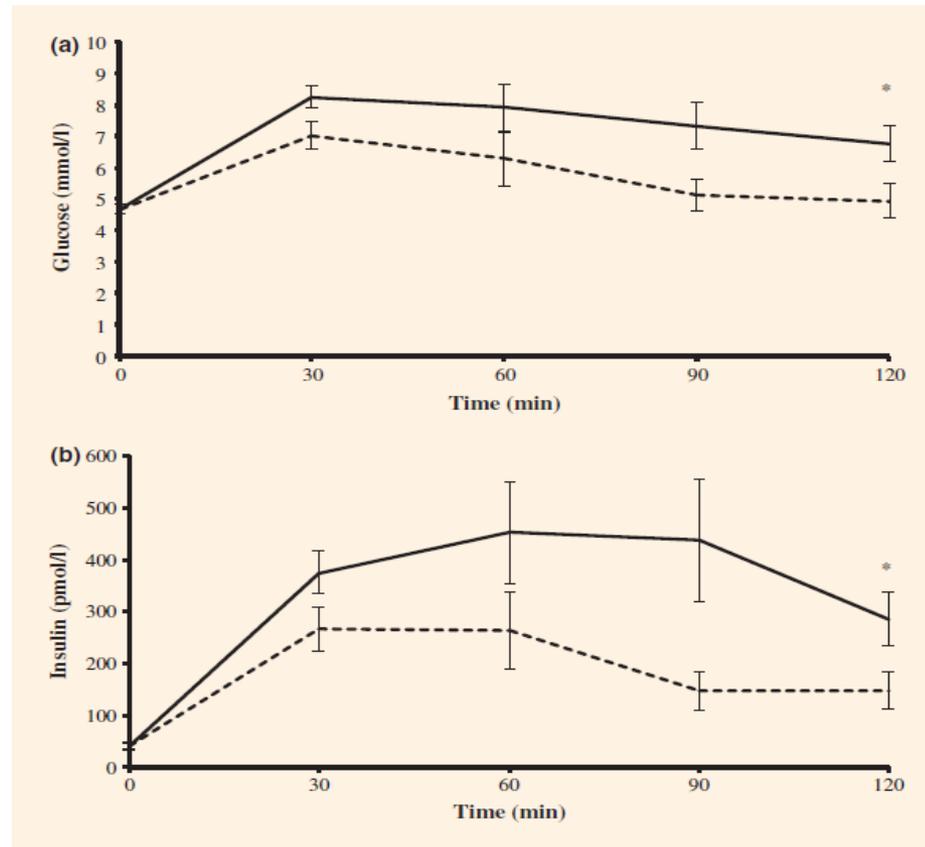
Short Report: Metabolism

Recessive mutations in the cancer gene *Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)*, at a locus previously associated with metformin response, cause dysglycaemia and insulin resistance

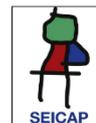
P. J. Connelly¹, N. Smith¹, R. Chadwick², A. R. Exley², J. M. Shneerson² and E. R. Pearson¹

¹Division of Cardiovascular and Diabetes Medicine, Medical Research Institute, University of Dundee, Dundee and ²Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, UK

Accepted 18 November 2015



**ESTUDOS SERVIÇO IMUNOLOGIA
CLÍNICA UNIFESP**



ORIGINAL ARTICLE

The relationship between nutritional status, vitamin A and zinc levels and oxidative stress in patients with ataxia-telangiectasia

R. da Silva^{a,b}, E.C. dos Santos-Valente^a, F. Burim Scomparini^a,
R.O. Saccardo Sarni^{a,c}, B.T. Costa-Carvalho^{a,*}

Table 1 Characteristics and nutritional status of patients with ataxia telangiectasia (AT) and controls. Mean \pm SD; median (min–max).

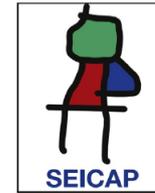
Variables	Patients (n = 14)	Controls (n = 14)	p-Value
Age (years)	13.1 \pm 4.96	13.2 \pm 4.81	0.877 ^a
Males	11/14 (78.57%)	11/14 (78.57%)	
<i>Pubertal development</i>			
Pre-pubertal	6/14 (42.8%)	4/14 (28.5%)	0.836 ^b
Pubertal	2/14 (14.2%)	6/14 (42.8%)	
Post-pubertal	6/14 (42.8%)	4/14 (28.5%)	
Income per capita/month (\$)	239.45 \pm 185.40	311.35 \pm 138.37	0.255 ^a
Maternal education (years)	10.5 (1–12)	7.5 (0–12)	0.448 ^b
<i>Nutritional status</i>			
BMI (kg/m ²)	15.41 (12.7–22.5)	18.3 (14.9–20.7)	0.009 ^{c,*}
Malnourished	6/14 (42.8%)	0	
Eutrophic	7/14 (50.0%)	12/14 (85.7%)	
Overweight	1/14 (7.1%)	2/14 (14.3%)	
Height (cm)	139.5 (97–163)	155.5 (119–183)	
Low height	5/14 (35.7%)	0	
<i>Body composition</i>			
% body fat	16.93 (12.6–32.9)	15.2 (10.6–25.7)	0.550 ^b
Adequate	11/14 (68.6%)	11/14 (68.6%)	
High	3/14 (21.4%)	2/14 (14.3%)	
Low	0	1/14 (7.1%)	
Fat body mass (kg)	6.27 \pm 3.61	7.42 \pm 3.07	0.369 ^a
Lean body mass (kg)	25.55 \pm 9.27	37.60 \pm 11.8	0.006 ^{a,*}



Allergologia et immunopathologia

Sociedad Española de Inmunología Clínica,
Alergología y Asma Pediátrica

www.elsevier.es/ai



ORIGINAL ARTICLE

The relationship between nutritional status, vitamin A and zinc levels and oxidative stress in patients with ataxia-telangiectasia

R. da Silva^{a,b}, E.C. dos Santos-Valente^a, F. Burim Scomparini^a,
R.O. Saccardo Sarni^{a,c}, B.T. Costa-Carvalho^{a,*}

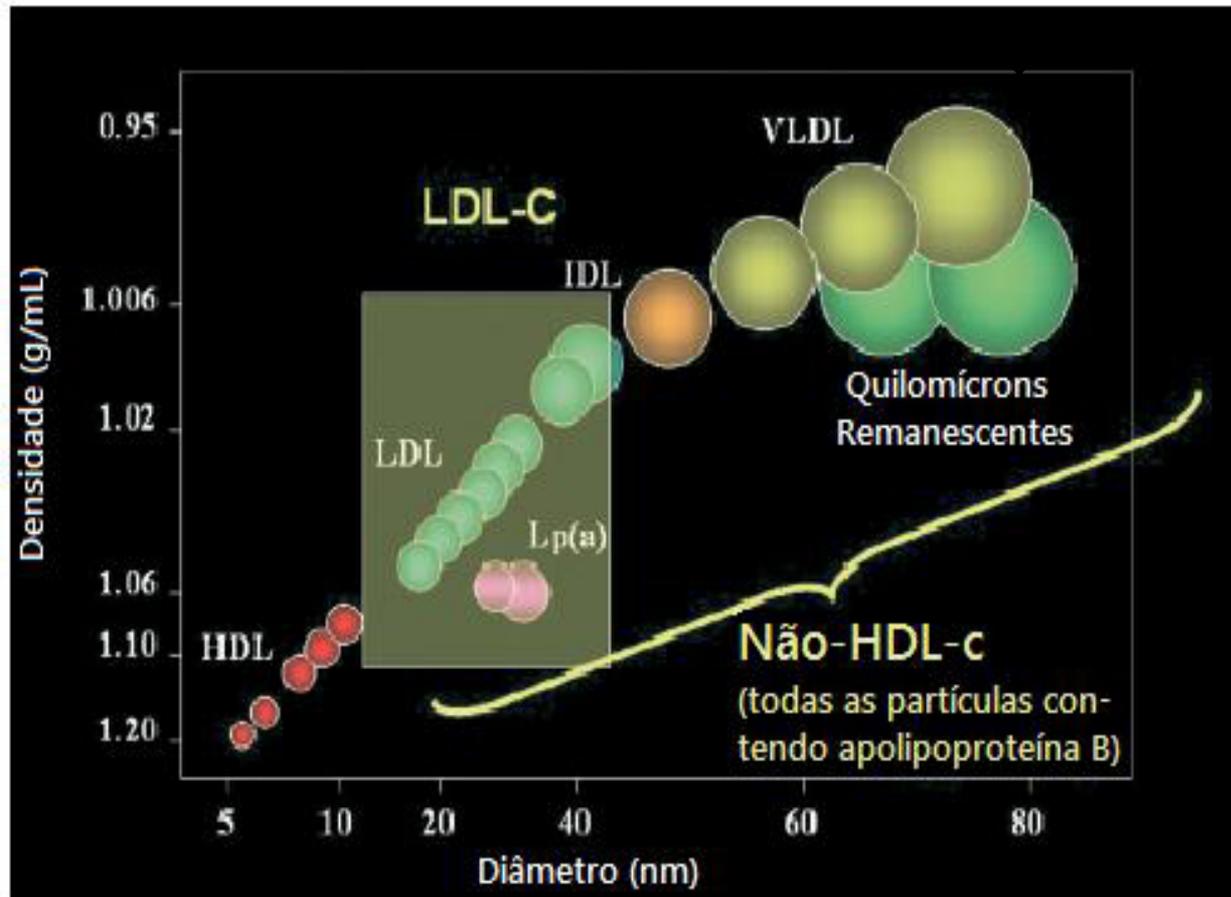
Table 2 Serum concentrations of malondialdehyde (MDA), retinol, beta carotene, and serum and erythrocyte zinc in patients with AT and controls. Mean \pm SD; median (min–max).

	Patients ($n = 14$)	Controls ($n = 14$)	p
MDA (pg/mL)	3.12 \pm 0.69	2.65 \pm 0.56	0.063 ^a
Retinol (μ mol/L)	1.65 (1.0–4.2)	2.00 (0.9–3.4)	0.241 ^b
Beta carotene (μ mol/L)	0.25 (0.10–1.70)	0.20 (0.10–0.40)	0.129 ^b
Serum zinc (μ g/dL)	125 (100–150)	150 (100–150)	0.112 ^b
Erythrocyte zinc (μ gZn/gHb)	43.32 \pm 9.89	44.86 \pm 8.37	0.660 ^a

^a Student's t -test.

^b Mann–Whitney test.

Biomarcadores do Metabolismo Lipídico



Risk of Atherosclerosis in Patients with Ataxia TelangiectasiaItana Gomes Alves Andrade^a Beatriz Tavares Costa-Carvalho^a
Rosângela da Silva^b Sonia Hix^c Cristiane Kochi^d Fabíola Isabel Suano-Souza^{a,b,e}
Roseli Oselka Saccardo Sarni^{a,e}**Table 1.** Lipid profile, vitamins and cardiovascular risk markers in patients with ataxia telangiectasia and controls

Variables	AT (n = 13)	Control group (n = 22)	p value
Lipid profile			
CT, mg/dl	179.0 (130.0–290.0)	153.5 (103.0–214.0)	0.038 ^a
LDL-c, mg/dl	119.0 (78.0–211.0)	83.5 (50.8–136.0)	0.003 ^a
HDL-c, mg/dl	41.0 (29.0–60.0)	54.5 (29.0–105.0)	0.008 ^a
TG, mg/dl	91.0 (61.0–256.0)	65.5 (39.0–118.0)	0.005 ^a
VLDL-c, mg/dl	18.0 (12.0–51.0)	13.1 (7.8–24.0)	0.004 ^a
Vitamin E, μ mol/l	17.1 (8.0–32.4)	16.2 (9.2–32.9)	0.827 ^a
Cardiovascular risk			
MDA, nmol/ml	2.4 (2.0–3.2)	2.4 (2.1–3.0)	0.906 ^a
hsCRP, mg/l	1.5 (0.0–29.0)	0.6 (0.2–19.3)	0.113 ^a
NHDL-c, mg/dl	141.0 (96.0–243.0)	96.5 (62.0–160.0)	0.001 ^a
CT/HDL-c	4.3 (2.8–7.0)	2.7 (1.9–6.2)	<0.001 ^a
LDL-c/HDL-c	2.9 (1.6–4.5)	1.4 (0.8–4.4)	<0.001 ^a
log TG/HDL-c	0.4 (0.0–0.9)	0.1 (–0.3 to –0.6)	0.001 ^b
Vitamin E/total lipids, μ g/mg	2.8 (1.5–3.8)	3.4 (2.2–5.2)	0.035 ^b
Vitamin E/CT	9.8 (4.5–16.0)	10.9 (6.5–17.6)	0.152 ^b
Vitamin E/TG	14.2 (7.9–24.6)	23.4 (16.8–49.7)	<0.001 ^b

Median (min.–max.).

^a Student's t-test; ^b Mann-Whitney- U test.

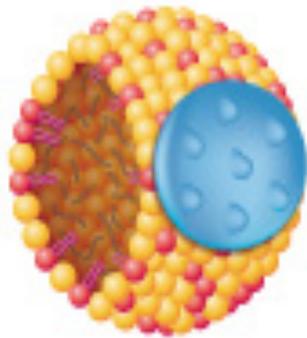
LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides; VLDL-c = very-low-density lipoprotein cholesterol; MDA = malondialdehyde; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; NHDL-c = non-HDL cholesterol; CT = total cholesterol.

Apolipoproteínas x Perfil Lipídico Clássico

- Obtenção por técnicas diretas (CV <5%);
- Padronizadas por escala universal;
- Não necessita de jejum.
- LDL-c - fórmula;
- TG possuem ↑ variação;
- Necessita de jejum.

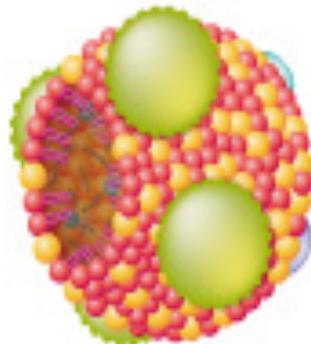
A relação Apo B/Apo A-I é descrita como superior aos seus valores absolutos na predição de DCV.

Apolipoproteínas



LDL-Apo B

HDL-Apo A1



↑ APO B/APOA-1

↑ Colesterol das lipoproteínas aterogênicas

↑ Risco para aterosclerose

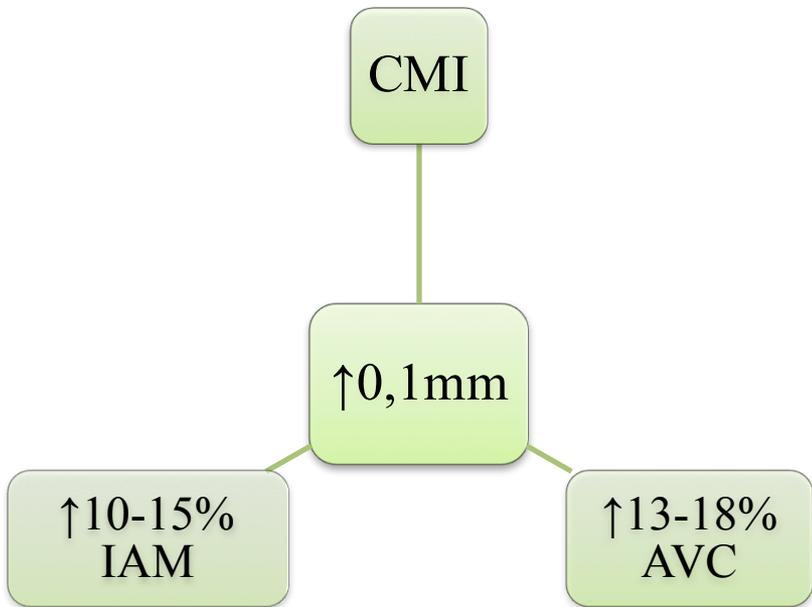
Espessura do Complexo Médio-Intimal (CMI) da Carótida

Circulation. 2007 Jan 30;115(4):459-67. Epub 2007 Jan 22.

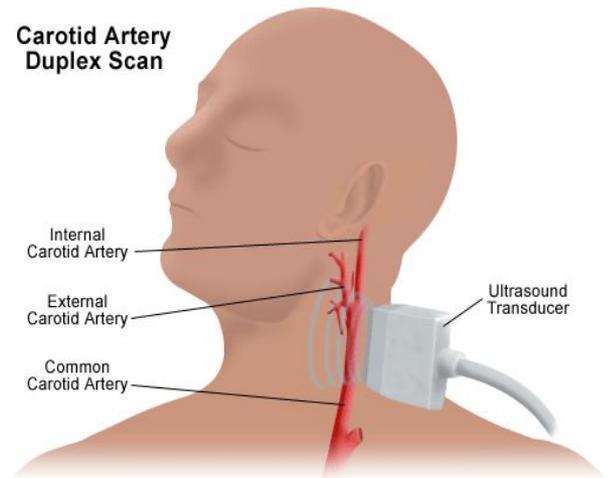
Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis.

Lorenz MW¹, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M.

Padrão-ouro para triagem da aterosclerose subclínica



Carotid Artery Duplex Scan



TALITA LEMOS PAULINO

**AVALIAÇÃO DA ESPESSURA DO COMPLEXO MÉDIO-INTIMAL
DA CARÓTIDA EM PACIENTES COM ATAXIA
TELANGIECTASIA: ASSOCIAÇÃO COM BIOMARCADORES
RELACIONADOS AO METABOLISMO LIPÍDICO E DA GLICOSE**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Orientadora:

Profa. Dra. Roseli Oselka Saccardo Sarni

Coorientadora:

Profa. Dra. Beatriz Tavares Costa Carvalho

São Paulo
2015

MARINA NETO RAFAEL

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO
ALCOÓLICA EM PACIENTES COM ATAXIA-
TELANGIECTASIA: ASSOCIAÇÃO COM BIOMARCADORES
RELACIONADOS AO METABOLISMO DA GLICOSE**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Orientadora:

Profa. Dra. Roseli Oselka Saccardo Sarni

Co-orientadora:

Profa. Dra. Beatriz Tavares Costa Carvalho

São Paulo
2015

Financiamento CAPES

Risco cardiovascular e doença hepática em pacientes com ataxia telangiectasia

Objetivos:

- Avaliar o risco CV, resistência insulínica e esteatohepatite;
- Relacionar a presença de esteatohepatite com RI.

Método:

- Estudo transversal.
- 18 A-T (5,0 – 25,0 anos; 15 masculino)
 - Antropometria
 - Perfil lipídico e outros biomarcadores
 - Medida complexo médio intimal (US doppler carótida)
 - Tolerância tolerância oral à glicose (curva de insulina)

Tabela 1. Caracterização dos pacientes com A-T

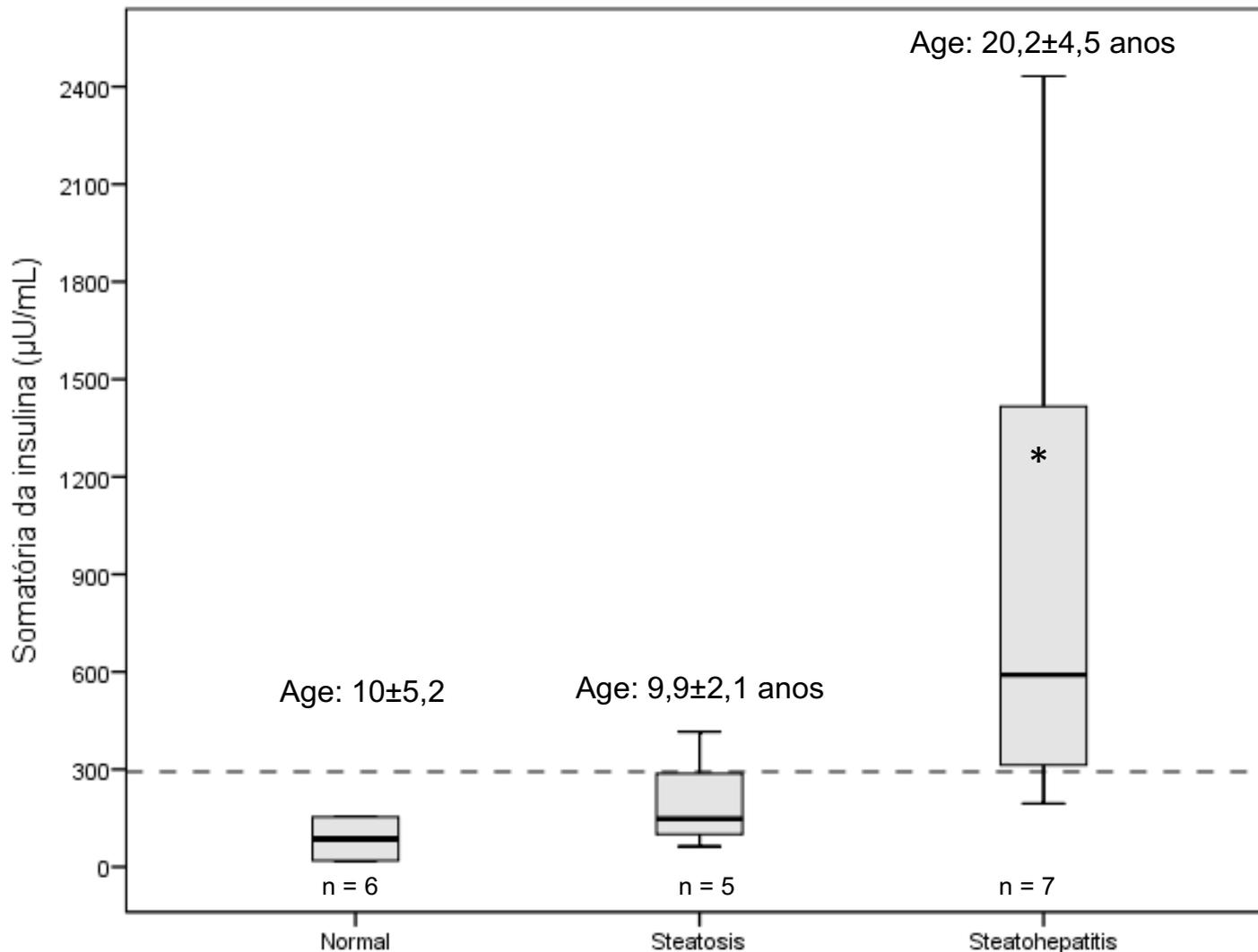
Variáveis		N (%)
Estado nutricional	Desnutrição	6 (33,3%)
	Eutrofia	11 (61,1%)
	Sobrepeso	1 (5,5%)
Perfil Lipídico	Colesterol total elevado	10 (55,5%)
	LDL-c elevado	10 (55,5%)
	Triglicérides elevado	8 (44,4%)
	HDL-c baixo	10 (55,5%)
	NHDL-c elevado	11 (61,1%)
Glicemia de jejum alterada	> 100 mg/dL	2 (18,2%)
Teste de tolerância oral	Normal	9 (81,2%)
	Intolerância glicose	2 (18,2%)
	Diabetes mellitus	0 (0,0%)
Resistência insulínica	Soma insulina do TTOG > 300 µU/mL	5 (45,0%)
ALT	> 40 U/L	7 (41,2%)
Esteatose hepática	Ausente	6 (35,3%)
	Leve	7 (41,1%)
	Moderada	4 (23,5%)
Esteatohepatite	Esteatose + TGP > 40 U/L	7 (41,1%)

Tabela 2. Comparação das variáveis estudadas no grupo A-T e controles

Variável		Grupo A-T (n=18)	Controles (n=17)	Valor-p
Colesterol total	mg/dL	177,4±33,3	170,0±25,4	0,448 ¹
LDL-c	mg/dL	115,4±32,3	107,6±22,3	0,412 ¹
HDL-c	mg/dL	43,5±10,8	45,2±8,1	0,596 ¹
Triglicérides	mg/dL	94,1±47,2	91,7±45,8	0,880 ¹
Não-HDL-colesterol	mg/dL	134,2±35,7	124,8±25,6	0,377 ¹
Colesterol total/HDL-c	mg/dL	4,3±1,4	3,9±0,9	0,265 ¹
LDL/HDL	mg/dL	2,8±1,1	2,5±0,8	0,272 ¹
Apo A-I	mg/mL	130,8±27,2	138,8±19,8	0,330 ¹
Apo B	mg/mL	274,1±184,4	167,0±46,0	0,027 ¹
Apo B/Apo AI	mg/mL	2,1±1,4	1,2±0,3	0,018 ¹
LDL/ApoB	mg/mL	0,56±0,42	0,67±0,15	0,327 ¹
Lp (a)	pg/mL	182,8 (31,2;585,8)	31,2 (31,2;334,9)	0,001 ²
LDLox	pg/mL	2610,0±985,0	2338,4±982,6	0,533 ¹
sdLDL-c	mmol/l	3,3±0,9	3,2±0,9	0,641 ¹

¹ Nível de significância do teste t-Student.² Nível de significância do teste Mann-Whitney

Gráfico 1. Somatória das concentrações de insulina no teste de tolerância oral à glicose em pacientes com A-T sem esteatose, com esteatose e esteatohepatite.



*Nível de significância do teste: ANOVA para idade (anos), $p = 0,001$ Kruskal-Wallis, somatória de insulina ($\mu\text{U}/\text{mL}$), $p = 0,047$

HETEROZIGOTOS E RISCO DE DOENÇAS

Review

Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline

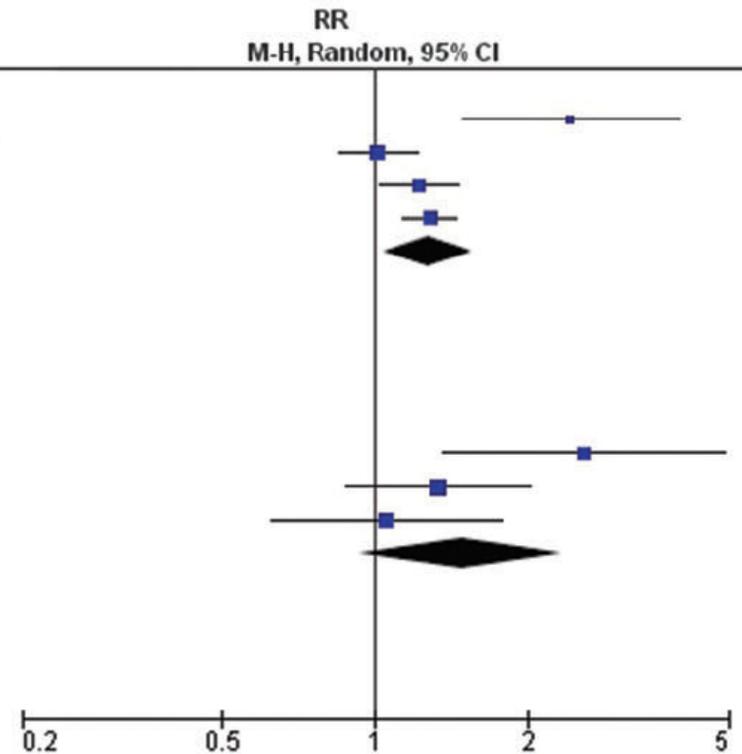
Todos os tipos de cânceres

Study or Subgroup	A-T families		Controls		Weight	RR M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1.1.1 Relative risks all relatives						
1 - Swift 1991	91	10211	19	5187	11.4%	2.43 [1.49, 3.98]
2 - Geoffroy-Perez 2001	122	63255	12060	632500	28.3%	1.01 [0.85, 1.21]
3 - Thompson 2005	118	26220	9660	2622000	28.1%	1.22 [1.02, 1.46]
4 - Olson 2005	225	1445	17527	144500	32.2%	1.28 [1.14, 1.45]
Subtotal (95% CI)		101131		9097187	100.0%	1.27 [1.04, 1.56]

Total events 556 39266
 Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 12.45, df = 3 (P = 0.006); I² = 76%
 Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)

1.1.2 Relative risks obligate heterozygotes						
1 - Swift 1991	18	1895	19	5187	27.4%	2.59 [1.36, 4.93]
2 - Geoffroy-Perez 2001	22	10613	1650	1061300	39.3%	1.33 [0.88, 2.03]
3 - Thompson 2005	14	5025	1327	502500	33.2%	1.06 [0.62, 1.78]
Subtotal (95% CI)		17533		1568987	100.0%	1.48 [0.93, 2.35]

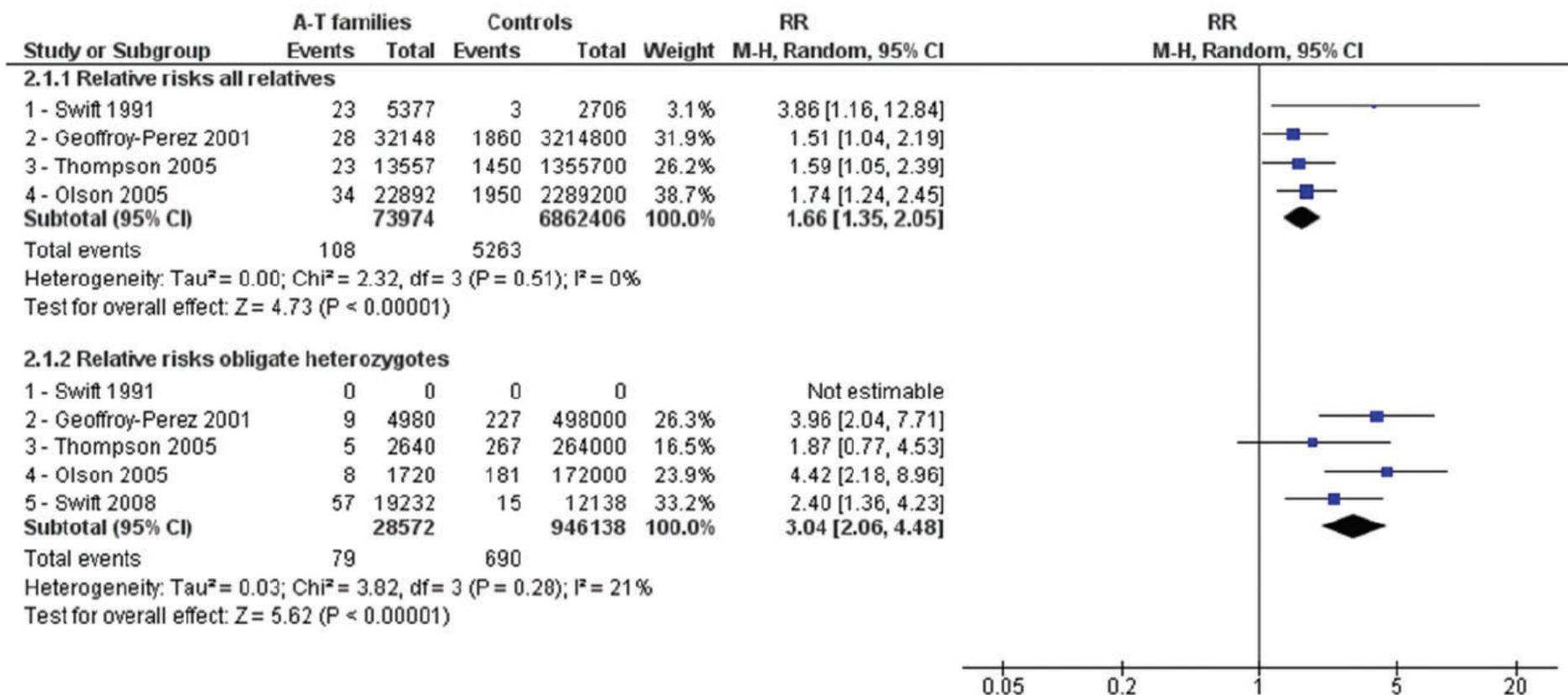
Total events 54 2996
 Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 4.69, df = 2 (P = 0.10); I² = 57%
 Test for overall effect: Z = 1.66 (P = 0.10)



Review

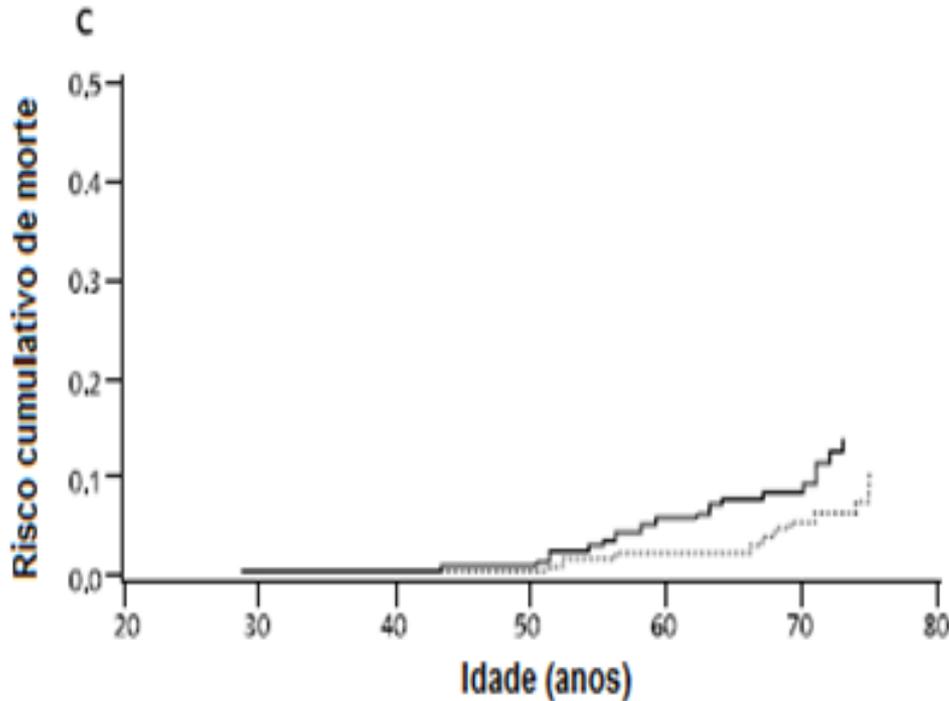
Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline

Câncer de mama



Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles.

Su Y¹, Swift M.



Coorte retrospectiva
405 avós de pacientes com A-T

Mutaçao ATM **Nao Mutaçao ATM**
< 60 anos = 41% **<60 anos = 19%**
< 70 anos = 65% **<70 anos = 33%**

Óbito - 11 anos mais cedo por doença isquêmica do coração

Em andamento Serviço Imunologia Clínica UNIFESP

- Projeto FAPESP 2015/25841-3 – Interface selênio e glutathione peroxidase e alterações do metabolismo lipídico em pacientes com A-T
- Alterações no metabolismo da vitamina D e sua relação com metabolismo lipídico
- Avaliação do risco cardiovascular (biomarcadores do metabolismo lipídico e espessura médio-intimal da carótida em pais de pacientes com A-T

Considerações Finais

Avanços no diagnóstico e tratamento: sobrevida x complicações como as relacionadas ao acometimento hepático, resistência insulínica e dislipidemias - evolução da doença.

→ Atenção multiprofissional: enfoque nutricional

→ Redução da morbimortalidade – relacionada a alterações metabólicas e melhoria da qualidade de vida

