

# REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: ATAXIA-TELANGIECTASIA – A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

## BIBLIOGRAFIC REVIEW: ATAXIA-TELANGIECTASIA – THE IMPORTANCE OF THE EARLY DIAGNOSIS

### AUTORES

**VASCONCELOS SANTOS, Josi Ane**  
**MATIAZZI, Laís Amanda**  
**PAULA BARRETO, Pedro Henrique de**  
Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

**EL HASSAN, Soraia**  
Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

### RESUMO

Neste estudo, realizou-se uma revisão bibliográfica a partir de artigos publicados na plataforma “pubmed” sobre a síndrome ataxia-telangiectasia (A-T), com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre a doença e a importância do diagnóstico precoce na sobrevivência do paciente. A A-T é uma desordem multissistêmica autossômica recessiva rara, apesar de ser a ataxia genética mais comum na primeira década de vida. Possui uma incidência possivelmente superior à estimada atualmente, devido à dificuldade diagnóstica. Com uma patogênese baseada em mutações gênicas, apresenta um fenótipo exuberante e variado, como a presença de ataxia cerebelar, telangiectasia óculo-cutânea, imunodeficiência e susceptibilidade a neoplasias. O diagnóstico precoce é importante, sendo geralmente confirmado pela combinação de telangiectasias, características clínicas neurológicas e pulmonares, exames laboratoriais e de imagem alterados. Com uma sobrevivência limitada e com terapia curativa indisponível, o tratamento consiste na profilaxia das infecções, identificação precoce de neoplasias e reabilitação das complicações neurológicas com equipe multidisciplinar.

### PALAVRAS - CHAVE

Ataxia Telangiectasia; Imunodeficiência primária; Pediatria.

**Abstract**

In this study, a literature review was conducted based on articles published on the "pubmed" platform about the ataxia-telangiectasia (A-T) syndrome, with the objective of expanding the knowledge about the disease and the importance of early diagnosis in patient survival. A-T is a rare autosomal recessive multisystem disorder, despite being the most common genetic ataxia in the first decade of life. It has a possibly higher incidence than currently estimated, due to the diagnostic difficulty. With a pathogenesis based on gene mutations, it presents an exuberant and varied phenotype, such as the presence of cerebellar ataxia, oculo-cutaneous telangiectasia, immunodeficiency, and susceptibility to neoplasms. Early diagnosis is important and is usually confirmed by the combination of telangiectasia, neurological and pulmonary clinical features, altered laboratory and imaging tests. With limited survival and curative therapy unavailable, treatment consists of prophylaxis of infections, early identification of neoplasms, and rehabilitation of neurological complications with a multidisciplinary team.

**Key-words**

Ataxia Telangiectasia; Primary Immunodeficiency; Pediatrics.

## 1. INTRODUÇÃO

A ataxia-telangiectasia (A-T) foi descrita pela primeira vez em 1926 por Syllaba e Henner e classificada como entidade-clínico patológica em 1958 por Boder e Sedgwick, pela descrição de crianças com ataxia cerebelar progressiva com início na infância, telangiectasia da conjuntiva bulbar, suscetibilidade a infecções pulmonares, movimentos oculares peculiares e uma forte incidência familiar. (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; RASLAN, IR. et al. 2020; JERZAK, KJ. et al. 2021; DEHKORDY, SF. et al. 2011; BEZERRA, MC. et al. 2001)

A A-T é uma desordem multissistêmica autossômica recessiva rara causada por mutações patogênicas no gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutante - 11q22,3-23,1), que codifica uma proteína quinase (ATM Kinase), envolvida no controle do ciclo celular e no reparo do DNA (RIBOLDI, GM. et al. 2021; VAN OS, NJH. et al. 2016; BHATT, JM. et al. 2015). A função do gene ATM sugere um espectro clínico amplo, refletindo o provável impacto de genes modificadores, fatores ambientais e redundância funcional entre outros genes (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017).

A prevalência de A-T é de 1:40.000 e 1:100.000 nascimentos em todo o mundo, com frequência variável conforme região ou tendência a casamentos consanguíneos (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; RIBOLDI, GM. et al. 2021; VAN OS, NJH. et al. 2016; BHATT, JM. et al. 2015; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; AMIRIFAR, P. et al. 2020). Os pacientes apresentam neurodegeneração e anormalidades imunológicas, incluindo deficiências de anticorpos e linfopenia (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). As características clínicas típicas da A-T incluem ataxia cerebelar progressiva, telangiectasia, coreoatetose e apraxia óculo-motora (VAN OS, NJH. et al. 2017; LECLERC-MERCIER, S. et al. 2019). O quadro clínico desenvolve-se normalmente na infância, antes de 4 anos de idade, com predisposição aumentada para neoplasias, particularmente de origem linfóide (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). Distúrbios pulmonares crônicos, disfagia e déficits nutricionais são comuns, além de manifestações dermatológicas e endócrinas características (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). A suspeita diagnóstica envolve a combinação de características clínicas neurológicas com um ou mais dos seguintes fatores: telangiectasia, infecções sinopulmonares frequentes e anormalidades laboratoriais específicas (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016).

Até o momento não há terapia curativa disponível para A-T (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; VAN OS, NJH. et al. 2017). O tratamento consiste na profilaxia das infecções sinopulmonares e reabilitação das complicações neurológicas com equipe multidisciplinar (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; AMIRIFAR, P. et al. 2020; VAN OS, NJH. et al. 2017). O prognóstico tem melhorado nos últimos anos, mas a sobrevida ainda está limitada a segunda ou terceira década de vida (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; RIBOLDI, GM. et al. 2021; VAN OS, NJH. et al. 2016; BHATT, JM. et al. 2015; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). Geralmente, os óbitos ocorrem em decorrência de falência respiratória progressiva, neurodegeneração ou malignidade (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; RIBOLDI, GM. et al. 2021; VAN OS, NJH. et al. 2016; BHATT, JM. et al. 2015; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). Um acompanhamento cuidadoso com especialista permite a prevenção de infecções bacterianas recorrentes e a identificação precoce de tumores malignos (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016).

O estudo objetiva ampliar o conhecimento sobre ataxia-telangiectasia e esclarecer parâmetros para confirmação diagnóstica, através de uma revisão de literatura.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo analítico, do tipo revisão de literatura, a partir de artigos científicos publicados na plataforma de bases de dados “pubmed”, abordando a síndrome A-T, abrangendo todas as características da patologia, como definição, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico clínico/laboratorial/imagem, tratamento, prognóstico e medidas para melhoria da qualidade de vida dos pacientes portadores da A-T. O enfoque principal da revisão se dirige ao diagnóstico precoce. Foram incluídos no presente trabalho artigos da base de dados “pubmed”, no período do ano de 2001 a 2020, considerando informações relevantes para o assunto abordado, buscando por informações mais atualizadas sobre a síndrome A-T.

## 3. DISCUSSÃO

A ataxia-telangiectasia (A-T) foi descrita pela primeira vez em 1926 por Syllaba e Henner e posteriormente em 1941 por Louis-Bar (reconhecida como síndrome de Louis-Bar) (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017). No entanto, o termo ataxia-telangiectasia foi determinado por Boder e Sedgwick apenas 17 anos após, sendo descrito como uma entidade clínica distinta, caracterizada por ataxia cerebelar, apraxia oculomotora, telangiectasia óculo-cutânea e deficiências imunológicas associadas a infecções de repetição (RASLAN, IR. et al. 2020; JERZAK, KJ. et al. 2021; DEHKORDY, SF. et al. 2011)

A A-T é uma desordem multissistêmica autossômica recessiva rara causada por mutações patogênicas no gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutante - 11q22,3-23,1) (RIBOLDI, GM. et al. 2021; VAN OS, NJH. et al. 2016; BHATT, JM. et al. 2015). Este gene codifica uma proteína quinase (ATM Kinase), envolvida no controle do ciclo celular e no reparo do DNA (VAN OS, NJH. et al. 2016; BHATT, JM. et al. 2015). A função proteica do gene ATM sugere um espectro clínico amplo, com considerável heterogeneidade fenotípica, refletindo provavelmente o impacto de genes modificadores, fatores ambientais, e redundância funcional entre outros genes (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017).

A prevalência de A-T varia entre 1:40.000 a 1:100.000 nascidos em todo o mundo, conforme grupo étnico ou elevada taxa de consanguinidade na região (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; RIBOLDI, GM. et al. 2021; VAN OS, NJH. et al. 2016; BHATT, JM. et al. 2015; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; AMIRIFAR, P. et al. 2020). A A-T é a ataxia cerebelar mais frequente em crianças menores de 5 anos, sendo a segunda ataxia autossômica recessiva mais comum da infância, depois da ataxia de Friedreich (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; RIBOLDI, GM. et al. 2021). É a ataxia genética mais comum na primeira década de vida e sua incidência pode ser superior à atualmente estimada devido à dificuldade diagnóstica, particularmente em crianças que apresentam sintomas leves da doença ou que morrem precocemente (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; RIBOLDI, GM. et al. 2021). A mutação no gene ATM é o segundo erro inato da imunidade (EEI) monogênico mais comum, com acometimento semelhante entre sexo feminino e masculino (RIBOLDI, GM. et al. 2021; (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). Vale destacar que a variante patogênica heterozigota do gene ATM pode estar presente em 1-2% da população adulta saudável, sem significado patológico, mas com risco aumentado para sensibilidade a radiações ionizantes, neoplasias (particularmente câncer de mama) e doenças cardíacas, quando comparado à população geral (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; JERZAK, KJ. et al. 2021). Assim como outras imunodeficiências, a A-T ainda é uma doença bastante subdiagnosticada, pela dificuldade de acesso aos exames diagnósticos e pela falta de conhecimento médico dos sinais de alarme para imunodeficiências (DANTAS, EO. et al. 2014). Ainda que a oportunidade de investigação

ocorra, muitas vezes o diagnóstico ocorre após anos de sintomas, quando o paciente é hospitalizado ou quando já apresenta sequelas das infecções (DANTAS, EO. et al. 2014).

Os fenótipos da A-T incluem ataxia cerebelar progressiva, telangiectasia óculo-cutânea, imunodeficiência variável e susceptibilidade a câncer (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; DEHKORDY, SF. et al. 2011). Apraxia oculomotora, perturbações do movimento (incluindo distonia, coreoatetose, mioclonia, tremor, parkinsonismo), resistência à insulina, disfunção mitocondrial, atraso no crescimento, envelhecimento precoce, falência gonadal também podem estar presentes nos pacientes com A-T (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; DEHKORDY, SF. et al. 2011). As telangiectasias oculares são consideradas a marca registrada da A-T (AMIRIFAR, P. et al. 2020; LEVY, A. et al. 2018). Embora presentes na maioria dos casos, a ausência delas pode ocorrer e dificultar o reconhecimento deste diagnóstico (AMIRIFAR, P. et al. 2020; LEVY, A. et al. 2018).

A ataxia cerebelar desenvolve-se normalmente na infância, antes de 4 anos de idade, identificada pela oscilação truncal, ataxia de marcha, dissinergia, hipotonia muscular e quedas repentinas (RASLAN, IR. et al. 2020; VAN OS, NJH. et al. 2016; VAN OS, NJH. et al. 2017; LECLERC-MERCIER, S. et al. 2019). Movimentos involuntários, incluindo coreia, distonia, disfagia, atetose e mioclonia também podem ocorrer (RIBOLDI, GM. et al. 2021). A neuropatia axonal é responsável pelas anomalias ortopédicas frequentemente observada nestes pacientes (RIBOLDI, GM. et al. 2021). A partir da segunda década de vida, a progressão do comprometimento neurológico torna os movimentos bastante incapacitantes (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; VAN OS, NJH. et al. 2017). A evolução para disfagia também é comum a partir da segunda década de vida (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; VAN OS, NJH. et al. 2017). O risco de aspiração é maior conforme comprometimento neurológico avançado e a desnutrição por dificuldade alimentar pode agravar sintomas neurológicos e contribuir para índice de massa corporal (IMC) mais baixo (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; VAN OS, NJH. et al. 2017).

A deficiência imunológica é frequente, afetando aproximadamente 2/3 dos indivíduos com A-T (RIBOLDI, GM. et al. 2021; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; AMIRIFAR, P. et al. 2020). As anormalidades mais comuns são níveis baixos de uma ou mais classes de imunoglobulinas, falha na produção de anticorpos em resposta a vacinas ou infecções e linfopenia, afetando especialmente linfócitos T CD4+ e CD8+ (RIBOLDI, GM. et al. 2021; LEVY, A. et al. 2018). A imunodeficiência primária predispõe a infecções sinopulmonares recorrentes, bem como doenças autoimunes e inflamatórias crônicas (RIBOLDI, GM. et al. 2021; LEVY, A. et al. 2018). O acometimento pulmonar ocorre em mais de 70% dos pacientes com A-T, com progressão conforme idade mais avançada e deterioração neurológica (RIBOLDI, GM. et al. 2021; LEVY, A. et al. 2018). Tosse crônica e/ou sibilância pode representar sintoma precoce deste comprometimento e a combinação de infecções pulmonares recorrentes e doença pulmonar restritiva evolui com frequência para bronquiectasias e doenças pulmonares intersticiais (RIBOLDI, GM. et al. 2021; LEVY, A. et al. 2018).

A predisposição para malignidades é elevada e varia entre 10%-38% nos pacientes com comprometimento imunológico (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; AMIRIFAR, P. et al. 2020; VAN OS, NJH. et al. 2017). As neoplasias hematológicas são predominantes, afetando pacientes com idade inferior a 20 anos (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; AMIRIFAR, P. et al. 2020; VAN OS, NJH. et al. 2017). A sensibilidade maior à radiação ionizante (raios X e raios gama) pelos danos causados ao DNA pode ser citotóxica, contribuindo para morte celular e proliferação maligna (BEZERRA, MC. et al. 2001; RIBOLDI, GM. et al. 2021; AMIRIFAR, P. et al. 2020).

O diagnóstico de A-T é geralmente confirmado pela combinação de características clínicas neurológicas com um ou mais dos seguintes fatores: telangiectasias, infecções sinopulmonares frequentes e anormalidades laboratoriais específicas (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). Dosagem sérica de alfa-feto proteína (AFP), albumina, vitamina E, colesterol e imunoglobulinas são frequentemente utilizados como biomarcadores na investigação de ataxias cerebelares autossômicas recessivas (BHATT, JM. et al. 2015). Em geral, os pacientes apresentam níveis séricos aumentados de AFP, redução ou ausência de IgA e/ou outras imunoglobulinas, linfopenia e diminuição do número de linfócitos CD4+ (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; BEZERRA, MC. et al. 2001; RIBOLDI, GM. et al. 2021; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). O diagnóstico de A-T também pode ser confirmado pela deficiência da proteína ATM em número ou função em linhas celulares cultivadas e/ou identificação das mutações patológicas no gene ATM (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; BEZERRA, MC. et al. 2001; RIBOLDI, GM. et al. 2021; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). A maioria dos pacientes apresenta estudos de neuroimagem normais na infância, evoluindo com degeneração difusa ou atrofia dos vermes e hemisférios cerebelares conforme a idade (RASLAN, IR. et al. 2020; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). Lesões de hipodensidade em substância branca, depósito de hemossiderina e vasos telangiectásicos cerebrais profundos também podem estar presentes (RASLAN, IR. et al. 2020; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016).

Historicamente, os indivíduos com A-T evoluem para óbito ainda na infância ou adolescência (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; RIBOLDI, GM. et al. 2021; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). Em sua maioria por falência respiratória progressiva, neurodegeneração ou malignidades (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; RIBOLDI, GM. et al. 2021; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016). O prognóstico tem melhorado nos últimos anos, a partir da atuação do especialista na prevenção de infecções bacterianas recorrentes, na reabilitação neurológica e na identificação precoce de tumores malignos (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; VAN OS, NJH. et al. 2017).

Até o momento não há terapia curativa disponível para A-T (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; VAN OS, NJH. et al. 2017). O tratamento consiste na profilaxia das infecções sinopulmonares e reabilitação das complicações neurológicas com equipe multidisciplinar (ZAKI-DIZAJI, M. et al. 2017; ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; AMIRIFAR, P. et al. 2020; VAN OS, NJH. et al. 2017). Fisioterapia motora e respiratória, associada a terapia medicamentosa, pode retardar um comprometimento maior previsto (RIBOLDI, GM. et al. 2021).

Em vigência de um processo neoplásico é importante lembrar que a quimioterapia deve ser individualizada e a radioterapia é fortemente proscrita (RIBOLDI, GM. et al. 2021). Ainda que os tumores hematológicos não possam ser prevenidos, o rastreamento regular pode permitir um diagnóstico precoce e desfechos mais favoráveis (RIBOLDI, GM. et al. 2021). A administração profilática de antibióticos tem sido uma boa estratégia para prevenção de infecções e de bronquiectasias (RIBOLDI, GM. et al. 2021). A escolha do medicamento varia de acordo com o comprometimento imunológico e a imunoglobulina intravenosa é considerada opção terapêutica adequada quando níveis de IgG estão abaixo do percentil de normalidade (RIBOLDI, GM. et al. 2021). Intervenções precoces nutricionais podem ajudar os pacientes a alcançar crescimento e desenvolvimento mais favorável (BHATT, JM. et al. 2015; AMIRIFAR, P. et al. 2020). Portanto, a gastrostomia deve ser considerada precocemente para melhorar o aporte nutricional e diminuir risco de aspiração (ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. 2016; VAN OS, NJH. et al. 2017).

#### **4.CONCLUSÃO**

O diagnóstico precoce é fundamental para redução de morbimortalidade da A-T (TAVAKOL, M. et al. 2020). Cuidados que envolvem a redução de exposição a radiações, a triagem de neoplasias e a profilaxia antimicrobiana colaboram para maior sobrevivência se praticados no início da vida do paciente (TAVAKOL, M. et al. 2020). É preciso que os sinais de alerta para imunodeficiências primárias sejam compartilhados a fim de estimular a busca pelo diagnóstico precoce destes pacientes (BEZERRA, MC. et al. 2001; TAVAKOL, M. et al. 2020).

## 5.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatric Allergy And Immunology* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2021 Feb 26]:277-288. DOI 10.1111/pai.13020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685876/>

Bezerra MC, Carvalho BTC. Ataxia-Telangiectasia: características clínico-laboratoriais. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2001 Feb 06:98-105.

Bhatt JM, Bush A, Gerven MV, Nissenkorn A, Renke M, Yarlett L, et al. ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of ataxia telangiectasia. *European Respiratory Review* [Internet]. 2015 Nov 30 [cited 2021 Feb 26]:565-581. DOI 10.1183/16000617.0066-2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26621971/>.

Dantas EO, Aranda CS, Nobre FA, Fahl K, Mazzucchelli JTL, Felix E, et al. Conhecimento médico sobre as imunodeficiências primárias na cidade de São Paulo. *Einstein São Paulo* [Internet]. 2014 Jan 31 [cited 2021 Jun 20]:479-485. DOI 10.1590. Available from: <https://www.scielo.br/j/eins/a/XLrwSfrQkFkF6M4LRBmV4pH/?lang=pt#>

Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic manifestations. *Journal of Clinical Immunology* [Internet]. 2011 Aug 26 [cited 2021 Feb 26]:1-24. DOI 10.1007/s10875-011-9593-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038677/>.

Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review. *Current Oncology* [Internet]. 2021 Apr 01 [cited 2021 Feb 26]:176-180. DOI 10.3747/co.25.3707. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719442/>.

Leclerc-Mercier S, Moshous D, Neven B, Mahlaoui N, Martin L, Pellier I, et al. Cutaneous granulomas with primary immunodeficiency in children: a report of 17 new patients and a review of the literature. *Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology* [Internet]. 2019 Apr 09 [cited 2021 Feb 26]:1412-1420. DOI 10.1111/jdv.15568. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30869812/>.

Levy A, Lang AE. Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype. *Movement Disorders* [Internet]. 2018 Feb 13 [cited 2021 Feb 26]:1238-1247. DOI 10.1002/mds.27319. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29436738/>.

Raslan IR, Matos PCA, Ciarlariello VB, Daghanli KH, Rosa ABR, Arita JH, et al. Beyond Typical Ataxia Telangiectasia: How to Identify the Ataxia Telangiectasia-Like Disorders. *Movement Disorders Clinical Practise* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2021 Feb 19]:118-125. DOI 10.1002/mdc3.13110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33426167/>.

Riboldi GM, Samanta D, Frucht S. Ataxia Telangiectasia [Internet]. 1.0. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [revised 2021 Jul 6; cited 2021 Feb 26]. DOI NBK519542. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137827/>.

Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM, et al. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet Journal Of Rare Diseases [Internet]. 2016 Nov 08 [cited 2021 Feb 26]:138-159. DOI 10.1186/s13023-016-0543-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884168/>.

Tavakol M, Jamee M, Azizi G, Sadri H, Bagheri Y, Zaki-Dizaji M. Diagnostic Approach to the Patients with Suspected Primary Immunodeficiency. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets [Internet]. 2020 Feb 14 [cited 2021 Feb 26]:151-171. DOI 10.2174/1871530319666190828125316. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456526/>.

Van Os NJH, Haaxma CA, Van der Flier M, Merkus PJFM, Van Deuren M, de Groot IJM, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. Developmental Medicine & Child Neurology [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2021 Feb 26]:680-689. DOI 10.1111/dmnc.13424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318010/>.

Van Os NJH, Roeleveld N, Weemaes 3 CMR, Jongmans MCJ, Janssens GO, Taylor AMR, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. Clinical Genetics [Internet]. 2016 Jan 26 [cited 2021 Feb 26]:105-117. DOI 10.1111/cge.12710. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662178/>.

Zaki-Dizaji M, Akrami SM, Abolhassani H, Rezaei N, Aghamohammadi A. Ataxia telangiectasia syndrome: moonlighting ATM. Expert Review of Clinical Immunology [Internet]. 2017 Dec 01 [cited 2021 Feb 26]:1155-1172. DOI 10.1080/1744666X.2017.1392856. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29034753/>.