

# Ataxia-Telangiectasia: Reporte de caso

## Ataxia-Telangiectasia: Case report

Edwin Lazo Rivera<sup>1,2,a</sup>, Luis Fernando Pastor Vizcarra<sup>1,3,b</sup>.

### RESUMEN

Presentamos el caso clínico de un niño de 9 años procedente de la región Cusco, con deterioro progresivo del estado neurológico caracterizado por síntomas cerebelosos, asociados a una historia de infecciones respiratorias repetidas y con hallazgos clínicos y de laboratorio que permitieron llegar al diagnóstico de Ataxia-Telangiectasia, enfermedad poco reportada en nuestro país. Se revisa la etiopatogenia, criterios diagnósticos y propuestas terapéuticas disponibles en la actualidad.

**PALABRAS CLAVE:** Ataxia-Telangiectasia, inmunodeficiencia, infecciones respiratorias.

### SUMMARY

We report the case of a 9-year-old from the Cusco region, with progressive deterioration of neurological condition characterized by cerebellar symptoms associated with a history of repeated respiratory infections and clinical and laboratory features that allowed reaching the diagnosis of Ataxia-Telangiectasia, little reported disease in our country. The pathogenesis, diagnostic criteria and therapeutic approaches currently available are reviewed.

**KEY WORDS:** Ataxia-telangiectasia, immunodeficiency, respiratory infections

### INTRODUCCIÓN

La Ataxia-Telangiectasia o Síndrome de Louis Barr, es un trastorno caracterizado por ataxia cerebelar, inmunodeficiencia variable con susceptibilidad a infecciones sinopulmonares, radiosensibilidad y telangiectasias cutáneas y oculares, y con predisposición a enfermedades neoplásicas (1). Se encuentra clasificado por sus características clínicas y patológicas, como un trastorno neurodegenerativo progresivo (2) que lleva a una forma de enfermedad de segunda neurona motora con atrofia muscular espinal y neuropatía periférica (3).

Anteriormente considerada dentro del grupo de las facomatosis, se encuentra dentro del espectro de

enfermedades con inmunodeficiencia, desordenes precancerígenos, síndromes de inestabilidad cromosómica y síndromes progeroides (2,3). Su frecuencia aproximada es de 1:100 000 nacimientos, con una frecuencia de 1,4 – 2% en Estados Unidos (4), no teniendo datos estadísticos de nuestro país (5).

De carácter autosómico recesivo, las mutaciones del gen ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) están localizadas en el locus 11q22-23, habiéndose descrito alrededor de 600 mutaciones; modifican la respuesta celular a rupturas de DNA (6,7), genes supresores de tumores, pérdida acelerada de telómeros, diferenciación celular (6,8) en diversos sistemas incluido el sistema nervioso central (SNC), asimismo es regulador de los genes de la gran familia de las inmunoglobulinas.

<sup>1</sup> Clínica San Juan de Dios. Arequipa, Perú.

<sup>2</sup> Hospital Carlos A. Seguí Escobedo - ESSALUD. Arequipa, Perú.

<sup>3</sup> Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa, Perú.

<sup>a</sup> Médico Neurólogo Pediatra ; <sup>b</sup> Médico Pediatra.

Los pacientes afectados son normales durante la época de lactante, logrando desarrollo adecuado del caminar alrededor de los 2 a 3 años empezando a desarrollar una marcha atáxica, primer sello distintivo del diagnóstico, hasta la edad aproximada de 10 años donde la limitación funcional se hace marcada(1). La evaluación neurológica está enfocada a la semiología cerebelosa (9), evaluación del seguimiento visual voluntario de los objetos (apraxia ocular) (10) y los trastornos de lenguaje (disartria), los que se desarrollan más precozmente pero son más difíciles de evaluar (9).

Las telangiectasias, segundo sello distintivo de diagnóstico, se desarrollan después del establecimiento de los síntomas neurológicos y se localizan de preferencia en la conjuntiva bulbar, puente nasal, orejas, cuello, nudillos de regiones precubitales y las fosas poplíteas (1).

La inmunodeficiencia es variable, siendo grave en la tercera parte de los pacientes. Se presenta disminución del número de linfocitos T, concentraciones séricas bajas de inmunoglobulina E (80%) G2 (80%) A (60%) a pesar de la presencia de recuentos normales o altos de células B. Los niveles de IgM son muy variables encontrándose en ocasiones elevados. Característico de éstos pacientes es la susceptibilidad a desarrollar infecciones respiratorias recurrentes (48 – 81%) principalmente por *neumococo* y cuadros de rinosinusitis a repetición. Mención importante, los microorganismos oportunistas no constituyen un problema en los pacientes con ataxia-telangiectasia (6,11,12).

Un tercio de los pacientes desarrollan procesos neoplásicos. El 85% son de origen hematológico, predominando la leucemia linfocítica aguda, seguido de tumores linfocíticos como linfoma no Hodgkin de células B, linfoma de células T y la enfermedad de Hodgkin (1,9). Un 15% de los pacientes mueren por los mencionados cuadros neoproliferativos durante la infancia, por lo que no se debe obviar la búsqueda de ganglios linfáticos y hepatoesplenomegalia (13).

Dentro de los exámenes auxiliares, el hemograma y dosaje de inmunoglobulinas orientan hacia el diagnóstico de inmunodeficiencia. El dosaje de los niveles séricos de alfa fetoproteína (AFP) por encima de los 10ng/ml se observa en el 95% de los pacientes, siendo su medición útil a partir de los 2 años de edad, inclusive antes de la aparición de sintomatología neurológica (9,14). Actualmente el inmunoblot de la proteína intracelular ATM, que se encuentra

severamente depletada en la mayoría de los pacientes, es el test más sensible y específico para establecer el diagnóstico de Ataxia-Telangiectasia (15).

Los estudios de imagen son limitados, debiendo ser cauteloso en la solicitud y realización de pruebas radiológicas por la extrema radiosensibilidad de éstos pacientes (3). La resonancia magnética cerebral revela el grado de atrofia cerebelosa (16,17), la cual casi siempre está presente hacia los 10 años de edad.

Como todo trastorno neurodegenerativo, el tratamiento principal está basado en la rehabilitación y asistencia para la ataxia progresiva, incluido el habla. Los beta-bloqueadores pueden mejorar la coordinación fina en algunos casos. Es importante el asesoramiento y soporte emocional dado que la depresión, la ira y el aislamiento son frecuentes (13,18). La desferroxamina puede convertirse en una herramienta futura en el manejo de estos pacientes al mostrar aparente incremento de la estabilidad genómica de las células (19).

Las infecciones respiratorias recurrentes se deben tratar de forma agresiva y se debe prevenir la aspiración. El uso temprano de antibióticos prolonga la expectativa de vida de éstos pacientes. Asimismo el control clínico estricto es crucial para la detección precoz de neoplasias.

La edad promedio de muerte ha sido reportada hacia los 20 años, pero la supervivencia puede ser posible hasta la sexta década, siendo las infecciones sinopulmonares las causas más frecuentes de mortalidad, seguido de procesos neoplásicos o combinación de ambos (18).

### Caso clínico

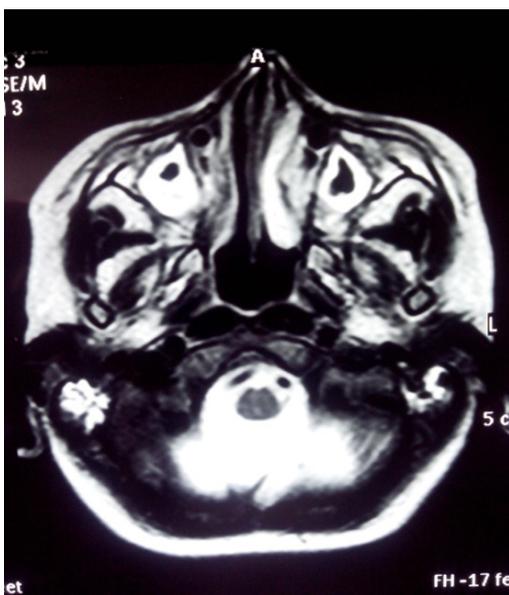
Paciente varón de 9 años 5 meses, procedente de la provincia Espinar región Cusco (3 925 msnm), con tiempo de enfermedad de aproximadamente 3 años, caracterizado por alteraciones en la marcha, lenguaje y deterioro progresivo del estado neurológico. Con antecedente de infecciones bronquiales a repetición tratados con antibióticos en forma ambulatoria, sin antecedentes neurológicos familiares. Al examen físico, despierto, microcefalia (pc 49cm), desnutrido, telangiectasias oculares (Figura 1), cardiovascular normal, roncales respiratorios, sin visceromegalias ni adenopatías; neurológicamente orientado, con hipomimia, bradipsiquia, bradilalia, marcha atáxica, apraxia oculomotora, disartria, apraxia y sin trastornos de la sensibilidad.



**Figura 1.** Telangiectasias oculares



**Figura 2.** Corte sagital en RM cerebral T1 mostrando atrofia del vermis cerebeloso



**Figura 3.** Corte transversal que muestra pansinusitis e hipertrofia de cornetes

Exámenes auxiliares, hemoglobina 14,5gr/dL, hemograma 4100(segmentados 69%, abastoados 2%, Linfocitos 26%), plaquetas 501000. Bioquímico y perfil tiroideo normal.

La radiografía de tórax mostró signos de proceso bronquial y la tomografía espiral multicorte (TEM) cerebral con cambios compatibles con atrofia cerebelosa.

La resonancia magnética (RM) cerebral muestra disminución del volumen cerebeloso (Figura 2) y hallazgo de pansinusitis e hipertrofia de cornetes nasales (Figura 3).

Dosaje de inmunoglobulinas IgA 8 (34-305mg/dL), IgM, IgG, IgE dentro de límites normales, dosaje de Alfa feto proteína (AFP) 159,8.

Paciente con evolución estacionaria. Se administra tratamiento antibiótico con amoxicilina por 10 días por bronquitis. Inició terapia física y control periódico por consultorio externo.

## DISCUSION

La Ataxia-Telangiectasia es una enfermedad poco reportada en nuestro país. En base a proyecciones de Estados Unidos, la prevalencia promedio sería del 0,002% (688 casos) del total de la población peruana (20), cifra que no puede ser comprobada por la escasez de trabajos o presentación de casos clínicos. En el año 1999 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, en un periodo de 10 años sobre trastornos neuroectodérmicos y otros similares; no reportó caso alguno sobre esta patología(5).

La mayoría de casos son catalogados erróneamente como portadores de retraso en el desarrollo psicomotor, retraso mental y/o parálisis cerebral infantil, siendo éste último el diagnóstico erróneo más frecuente.

El grupo de Lederman del Ataxia-Telangiectasia Clinical Center propone como criterios diagnósticos (9):

1. **Hallazgos neurológicos característicos:** a) marcha atáxica en los primeros 2-3 años de edad, b) signos oculomotores y disartria, c) trastornos asociados del movimiento, ataxia progresiva, hipomimia, trastornos de la deglución y neuropatía periférica.
2. **Al menos uno de los siguientes,** a) telangiectasia ocular, b) nivel elevado de AFP, c) ruptura cromosómica espontánea o inducida por rayos X, la mayoría de las cuales presenta nuestro paciente.

Nuestro paciente presenta semiología neurológica característica, la marcha atáxica, dato clínico infaltable para el diagnóstico y síntomas asociados como apraxia oculocefálica, disartria e hipomimia reportadas hasta en un 60% de los pacientes, brindando mejor posibilidad de diagnóstico. Dawson (21) describió a la apraxia oculocefálica como característica pero no patognomónica de la Ataxia-Telangiectasia.

El hallazgo conjunto de telangiectasias oculares permitió plantear un diagnóstico de sospecha, no se pudo determinar el tiempo de evolución. Los reportes informan su aparición en promedio 2 a 3 años luego del inicio de los síntomas neurológicos.

La inmunodeficiencia, aunque no incluida en los criterios diagnósticos; es ayuda para el mismo. Los reportes sugieren incluirla como inmunodeficiencia primaria (12,22,23).

El déficit de IgA visto en nuestro paciente ha sido reportado en el 60% de los pacientes, a diferencia los niveles de IgG e IgE fueron normales en nuestro paciente, siendo los más frecuentes reportados en la literatura. Un punto aún en discusión es la influencia sobre la morbimortalidad con el uso de gammaglobulinas endovenosas como terapia de reposición (24).

Las infecciones respiratorias son frecuentes en especial las sinusopatías, en nuestro caso no hubo clínica de sinusitis, pero la RM mostró compromiso de senos paranasales y se detectó en forma temprana un proceso bronquial, que asociado al cuadro de inmunodeficiencia hallada; permitió la administración temprana de antibióticos mostrando una evolución favorable. El uso temprano de antibióticos ha mostrado mejorar la expectativa de vida de estos pacientes.

El nivel elevado de AFP apoya nuestro diagnóstico, como se mencionó en la literatura en más del 95% de pacientes se detecta la elevación del mismo aún en fases iniciales de la enfermedad (15,25), siendo considerada como la única ataxia que se acompaña de dicha característica. Éste examen permitiría un diagnóstico temprano sin esperar la aparición de la telangiectasia a los 3 o 6 años, aún más considerando la dificultad en nuestras instituciones de salud para el dosaje de proteína ATM.

La detección precoz de problemas oncológicos es importante en esta enfermedad. Basados en la clínica y exámenes auxiliares solicitados, éste fue descartado en nuestro paciente. Debemos evitar la exposición innecesaria a métodos radiológicos que aumenten el riesgo de neoplasias, por lo que es necesario buscar otros exámenes auxiliares de utilidad diagnóstica.

La medicina física y el apoyo psicológico fueron aplicados desde conocido el diagnóstico definitivo, al mismo tiempo los padres recibieron educación en cuanto al manejo domiciliario del paciente y la importancia del seguimiento continuo.

Podemos concluir que la Ataxia-Telangiectasia es una enfermedad con escasos reportes a nivel nacional, su diagnóstico debe ser considerado en los pacientes menores de 5 años que presentan ataxia crónica, regresión del desarrollo e infecciones sinopulmonares a repetición. Y niveles séricos elevados de AFP, para luego procesar el inmunoblot de la proteína ATM.

## Correspondencia

Edwin Martín Lazo Rivera  
Avenida Ejército 1020. Cayma, Arequipa, Perú.  
Correo electrónico: edwilar@hotmail.com  
Luis Fernando Pastor Vizcarra  
Avenida Ejército 1020. Cayma, Arequipa, Perú.  
Correo electrónico: lfernandopv@hotmail.com

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Smith M. Síndromes neurocutáneos: Ataxia-Telangiectasia. En: McInerney T. Tratado de Pediatría: Academia Americana de Pediatría. 1ra edición. Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 2684-85.
2. Biton S, Barzilai A, Shiloh Y. The neurological phenotype of ataxia-telangiectasia: solving a persistent puzzle. DNA repair Amst. 2008; 7(7): 1028-38.
3. Taylor A, Byrd PJ. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. J Clin Pathol. 2005; 58: 1009-1015.

4. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR. The incidence and gene frequency of Ataxia-Telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet.* 1986; 39(5):573-83.
5. Campos P, Guillén D. Trastornos neuroectodérmicos y epilepsia Experiencia de 10 años en un Hospital General. *Rev Per Neurol.* 1999 5(1):6-10.
6. Zhan H, Suzuki T, Aizawa K. Ataxia-telangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidative stress-induced vascular endothelial cell senescence. *J Biol Chem.* 2010; 285(38): 29662-70.
7. Verhagen M, Last J, 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(3): 561-71.
8. Senior K. DNA damage mechanisms in Ataxia-Telangiectasia. *Lancet Neurol.* 2003; 2(3): 139.
9. Delfino M, Bruzzone R. Ataxia-telangiectasia: Síndrome de Louis Bar. *Arch Pediatr Urug.* 2006. 77(2): 154-158.
10. Farr A, Shaley B. Ocular manifestations of ataxia telangiectasia. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(6): 891-896.
11. Eisen AH, Karpati G, Laszlo T, Andermann F, Robb JP, Bacal L. Immunologic deficiency in ataxia telangiectasia. *N Engl J Med* 1965; 272:18-20.
12. Soresina A, Meini A, Lougaris V. Different clinical and immunological presentation of ataxia-telangiectasia within the same family. *Neuropediatrics.* 2008;39(1):43-5.
13. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR. Mortality and cancer incidence in 263 patients with Ataxia-Telangiectasia. *J Natl Cancer Inst.* 1986; 77(1): 89-92.
14. Waldman TA, McIntyre KR. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet.* 1972; 2:112.
15. Ambrose M1, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions *Blood.* 2013; 121(20): 4036-45. doi: 10.1182/blood-2012-09-456897.
16. Habek M, Brinar V, Rados M. Brain MRI abnormalities in Ataxia-Telangiectasia. *Neurologist* 2008; 14(3): 192-5.
17. Tavani F, Zimmerman RA, Berry GT, Sullivan K. Ataxia-telangiectasia: the pattern of cerebellar atrophy on MRI. *Neuroradiology* 2003; 45(5):315-9.
18. Lavin MF, Gueven N, Bottle S, Gatti RA, Current and potential therapeutic strategies for the treatment of Ataxia-Telangiectasia. *Br Med Bull.* 2007; 81-82:129-47.
19. Shackelford RE, Manuszak RP, Johnson CD. Desferrioxamine treatment increases the genomic stability of Ataxia-Telangiectasia cells. *DNA repair* 2003; 2(9):971-81.
20. Right Diagnosis from healthgrades. Statistics by countries for Ataxia-Telangiectasia. Right Diagnosis from healthgrades;2014. (Citado el 15 de julio del 2014) Disponible en [http://www.rightdiagnosis.com/a/ataxia\\_telangiectasia/stats-country.htm](http://www.rightdiagnosis.com/a/ataxia_telangiectasia/stats-country.htm) .
21. Dawson D. Recessive ataxia with ocular motor apraxia. *Arch Neurol* 2001; 58 (2): 173-4.
22. Regueiro J, Porras O, Lavin M, Gatti R. Ataxia-telangiectasia: A primary immunodeficiency revisited. *Clin Immunol Allergic North.* 2000; 20: 177-205.
23. Guntiñas MV, Toledo I, Vargas J, Pozo AJ. Inmunodeficiencia con ataxia telangiectasia: presentación de 4 casos. *Rev Cub Ped.* 2004;76 (1):0-0.
24. Fortes WCN, Carvalho Jr FF, Damaceno N, Perez FGV, Lopes CG, Mastrotti RA. Evolution of IgA deficiency to IgG subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol.* 2000;28 (1):18-20.
25. Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, Christensen, JR, Lederman HM. Consequences of a delayed diagnosis of Ataxia-telangiectasia. *Pediatrics* 1998; 102: 98-100.

Recibido: 07/07/2014 Aceptado: 03/11/2014
--