

## GENÉTICA

# ATAXIA TELANGIECTASIA: BREVE DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Jorge Torres Flores\*

## SUMMARY

**Ataxia telangiectasia is an autosomal recessive genetic disorder characterized by cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and immunodeficiency. The ataxia telangiectasia gene (ATM) is localized to 11q22.3 and belongs to a conserved family of genes that control DNA repair. The onset of truncal ataxia may be seen from infancy and is progressive. The onset of immunodeficiency can cause chronic or recurring pulmonary infections that produce bronchiectasis. Persistent high levels of oncofetal serum proteins facilitate the diagnosis. Ataxia telangiectasia patients have a high incidence of malignant neoplasias of the reticuloendothelial system.**

## INTRODUCCIÓN

Los avances en el estudio genético de diversos padecimientos han permitido que enfermedades antes misteriosas sean mejor comprendidas al saber que son causadas por mutaciones en genes específicos. Las ataxias hereditarias se caracterizan por un patrón progresivo de ataxia con historia familiar de inicio temprano (7). Las más comunes son la ataxia de Friedreich (AF) y la ataxia telangiectasia (AT) [OMIM 208900], esta última caracterizada por ataxia cerebelosa, lesiones telangiectásicas en distintas regiones de la anatomía, inmunodeficiencia de IgE e IgA y una

alta predisposición a malignidades por hipersensibilidad a la radiación ionizante (23).

## HISTORIA

Probablemente los primeros reportes fueron de Syllaba y Henner, que en 1926, describieron telangiectasias oculares en tres miembros de una familia. En 1941, Madame Louis-Bar reportó el primer caso de este síndrome, documentando los signos neurológicos progresivos y las telangiectasias (17). Posteriormente, en 1958, Boder y Sedgwick proponen el término “ataxia telangiectasia” describiendo el patrón hereditario y reportan las

infecciones pulmonares recurrentes. Treinta años después se ubicó el locus de la ataxia telangiectasia en el brazo largo del cromosoma 11 (9). En 1994 fue descubierto el gen responsable de la AT, denominándose *ATM* (*Ataxia Telangiectasia Mutated gene*) (10).

## EPIDEMIOLOGÍA

AT ha sido reportada en todas las regiones del mundo, se presenta en cualquier grupo étnico y afecta por igual a hombres y mujeres. La incidencia probable es de 1 en 40,000 nacidos vivos. La frecuencia de los heterocigóticos mutantes del gen *ATM* es aproximadamente 1.4-2% de toda la población en general (2). La enfermedad se observa generalmente entre los 3 y 5 años de edad con datos de ataxia, en niños más pequeños hay dificultad para aprender a caminar y quienes ya caminan tienen tropiezos y caídas frecuentes; posteriormente se manifestarán las telangiectasias. El cuadro es progresivo en cuanto al deterioro neurológico, llegando a postrar en cama al paciente en el inicio de la adolescencia o requerir una silla de ruedas para su desplazamiento (18). La muerte se presenta principalmente por complicación de una infección broncopulmonar. El rango promedio de muerte es entre los 20 y 25 años (5). Un estudio realizado en 2007 reportó

que hasta el 40% de los pacientes mueren por complicaciones respiratorias en la adolescencia (3). En la actualidad el riesgo de que se presente cáncer en los pacientes con AT ha sido estimado entre el 10-38%. Sin embargo, en ausencia de infección broncopulmonar, es posible que el paciente sobreviva hasta la quinta o sexta décadas. Los heterocigotos (portadores sanos del gen mutado) de AT presentan un riesgo de muerte elevado ante la probabilidad de desarrollar cáncer (14).

## CUADRO CLÍNICO

La ataxia cerebelosa es generalmente el primer signo de esta entidad. Tiene sus inicios en la infancia, y suele evidenciarse cuando el infante inicia la marcha (usualmente entre los 12 y los 14 meses); movimientos anormales de la cabeza pueden hacerse visibles desde esta edad, estos podrían simular afirmaciones o negaciones repetitivas sin motivo aparente. Al avanzar el cuadro clínico, es notorio el compromiso neuromotor de los pacientes y puede ser confundido con cualquier otro tipo de ataxia, sobre todo cuando no han aparecido las telangiectasias. Los datos neurológicos comienzan a manifestarse en el tronco, y conforme la edad del paciente se incrementa, el compromiso en las extremidades se incrementa hasta que los rasgos clínicos co-

rresponden a una ataxia verdadera (17). En la mayoría de los pacientes se presenta coreoatetosis. La habilidad para escribir se ve mermada y disminuye la calidad de la caligrafía. Pasando la primera década de la vida, casi todos los pacientes requieren de una silla de ruedas. Hay disminución o ausencia de los reflejos en los tendones, y los reflejos plantares se encuentran abolidos (31). La fuerza muscular, al principio normal, disminuye paulatinamente sobre todo en las piernas; esta incapacidad de movimiento facilita la aparición de contracturas articulares, principalmente distales. La discinesia en las extremidades se vuelve característica con la edad. Mioclonías del tronco y de las extremidades ocurren en algunos pacientes con AT en la adolescencia. La lenta iniciación y realización de todas las actividades voluntarias así como la hipotonía muscular son manifestaciones del compromiso cerebelar. Todas las modalidades de sensaciones están intactas, sin embargo las vibraciones y la sensibilidad posicional se van deteriorando en pacientes más grandes. Tener una buena sensibilidad ayuda a diferenciar entre la AT y la ataxia de Friedreich (29). Los pacientes con AT tienen inteligencia normal al promedio de la población, sin embargo una cuarta parte de ellos cursan con retraso mental leve. Las telangiectasias conjuntivales

aparecen en los pacientes alrededor de los 5 años de edad, progresan lentamente y siempre las antecede el cuadro de ataxia. La agudeza visual central, los campos visuales y el fondo de ojo son totalmente normales aunque el 80% de los pacientes desarrollan movimientos sacádicos y nistagmus (19). Las telangiectasias cutáneas aparecen después de las telangiectasias oculares, afectan la región malar en forma inicial, y posteriormente las orejas, cuello, el dorso de manos y pies, además de las regiones antecubital y poplítea. No es raro encontrar en los

pacientes con AT manchas *café au lait*, manchas hipercrómicas o hipocrómicas, dermatosis atópica, seborreica y vitíligo (13). La hipoplasia del timo es un hallazgo frecuente y se asocia con infecciones recurrentes del tracto respiratorio que producen bronquiectasia. Las alteraciones del sistema inmunológico son comunes y altamente variables; típicamente se demuestran defectos estructurales y funcionales de las células T, además de deficiencias selectivas de inmunoglobulinas. El riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer en pacientes con

AT es aproximadamente 40%. El 85% de ellos serán leucemias y linfomas. La leucemia linfocítica aguda de células T es la leucemia más frecuente en estos pacientes. Otras neoplasias que se han descrito son cáncer ovárico, mama, gástrico, hepatocelular y melanoma (21, 22, 24). La extremada sensibilidad a la radiación ionizante que presentan, los hace más susceptibles a estas patologías (6).

En el cuadro 1 se resumen los datos clínicos que se observan en los individuos afectados por esta entidad.

Característica	Signo	Característica	Signo
Talla	Baja	Inmunológico	Hipoplasia de timo
Ojos	Telangiectasia conjuntival	Neoplasias	Linfoma no Hodgkin
	Nistagmus al fijar la mirada		Linfoma Hodgkin
	Estrabismo		Leucemias
Vías aéreas	Infecciones recurrentes de vías aéreas superiores	Anomalías de laboratorio	Aumento de $\alpha$ -fetoproteína
	Neumonía y bronquitis		Aumento de antígeno carcinoembrionario
	Bronquiectasia		Disminución de IgA
			Disminución de IgE
Hormonal-Reproductivo	Hipogonadismo (pubertad tardía)		Disminución de IgG, (IgG2)
	Alteraciones en espermatogénesis		Presencia de IgM monomérica
Piel	Telangiectasias		Radio CD4+/CD8+ invertido
	Manchas <i>café au lait</i>		Hiperglucemia
	Lesiones tipo esclerodermia	Otras alteraciones	Hipersensibilidad a la radiación ionizante
	Lesiones de aspecto senil		Diabetes mellitus
Sistema nervioso central	Degeneración cortical cerebelar		Crisis convulsivas
	Ataxia cerebelar		
	Reflejos tendinosos profundos disminuidos/ausentes		
	Habla disártrica		
	Coreoatetosis		

**Cuadro 1.** Datos clínicos observados en pacientes con ataxia telangiectasia.

Diagnóstico diferencial	
Por ataxia	Por telangiectasia
Ataxia de Friedrich	Síndrome Osler-Weber-Rendu
Intoxicaciones farmacológicas	Telangiectasia hereditaria benigna
Tumores de sistema nervioso central	Síndrome de Reynolds
Malformaciones congénitas del cerebelo	Asociación Epilepsia-Telangiectasia
Defectos del ciclo de la urea de presentación tardía	Síndrome Hipotricosis-Linfedema-Telangiectasia

Cuadro 2. Padecimientos que pueden ser confundidos con ataxia telangiectasia.

## GENÉTICA

La AT es heredada como un desorden autosómico recesivo. El gen se encuentra en 11q22.3 y se denombra *ATM*, tiene una longitud de 146,268 pb, y lo constituyen 66 exones, siendo el más largo el exón 12 con 372 nucleótidos. La proteína ATM tiene un peso de 350kDa y está clasificada dentro de las proteíncinasas de alto peso molecular (18, 28). Aún no se conocen todas las funciones de esta proteína, pero parece que actúa como un sensor de lesión del ADN. Cuando se produce el daño a la cadena de ADN, ATM reconoce la lesión y envía una señal que activa a la proteína p53, causando la detención del ciclo celular en fase G1. En las células que no disponen del gen *ATM* normal, no tiene lugar la detención del ciclo por p53 y la célula sigue proliferando con el ADN dañado (32). En estudios citogenéticos se pueden observar algunos rearreglos cromosómicos que comprenden 7p14, 7q35, 14q11.2 y 14q32 (14).

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las alteraciones principales se ven en el cerebelo, con pérdida de células de Purkinje y de células granulares, hay degeneración de las columnas dorsales, tractos espinocerebelosos y neuronas del asta anterior. Las telangiectasias se pueden observar también en sistema nervioso central. Los núcleos de las células de muchos órganos presentan un aumento de tamaño muy acentuado que llega a superar hasta en cinco veces el tamaño de los mismos núcleos en células sin la patología, estas células se denominan anfítitos. El déficit de la proteína ATM normal evita la maduración adecuada de los timocitos, originando hipoplasia de timo en estos pacientes (30).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AT recae en la clínica, incluyendo historia familiar y neuroimagen. Cuando no se han manifestado las características cutáneas, el diagnóstico puede retrasarse o incluso confundirse con otras entidades neurológicas (26). Los estudios paraclínicos que apoyan y complementan el diagnóstico son

la cuantificación plasmática de  $\alpha$ -fetoproteína, el ensayo de supervivencia de colonias, el cariotipo en sangre periférica y el perfil de inmunoglobulinas. La  $\alpha$ -fetoproteína es un biomarcador de bienestar fetal con función similar a la albúmina. En condiciones de normalidad se puede cuantificar en suero sanguíneo con títulos menores a 5.5UI/ml o menores a 10ng/ml, en pacientes con AT hay una tendencia al incremento de estos valores; la  $\alpha$ -fetoproteína suele hallarse ligeramente elevada en infantes sanos menores de 2 años de edad (4). El estudio de radiosensibilidad específico para síndromes genéticos con predisposición a cáncer es el ensayo de supervivencia de colonias de linfocitos; valora el desarrollo celular postexposición a radiación ionizante, siendo anormal en el 99% de los pacientes con AT (27). El cariotipo realizado en sangre periférica revela inestabilidad cromosómica y no es raro encontrar rearreglos citogenéticos, la translocación cromosómica 7:14 es identificada en alrededor del 15% de las metafases analizadas en cada estudio citogenético, sin embargo tam-

bién pueden encontrarse estas alteraciones en otros síndromes genéticos con predisposición a cáncer (2,15). El perfil inmunológico muestra habitualmente deficiencia de IgA, IgE e IgG, principalmente IgG2. El análisis del gen *ATM* por biología molecular está disponible en algunos centros de investigación para determinar la mutación en los individuos afectados y para búsqueda de mujeres portadoras, las cuales tienen susceptibilidad incrementada a desarrollar cáncer de mama. Un estudio reciente sugiere que esta asociación no es tan marcada (1, 8).

## DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal se realiza con un análisis de células fetales para el gen *ATM*, obtenidas por amniocentesis, a las 16 a 18 semanas de gestación; o por análisis de las vellosidades coriónicas de la 10 a 12 semanas de gestación. El estudio sólo se recomienda cuando hay antecedentes de AT en la familia o un hijo previo tiene el padecimiento.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la AT debe realizarse fundamentalmente con aquellas entidades que son causa de ataxia y/o telangiectasias (cuadro 2). Desde el punto de vista inmunológico, el síndrome de ruptura de Nijmegen es similar a la

AT. Ambas entidades comparten la elevada recurrencia de infecciones, la inestabilidad cromosómica y la sensibilidad incrementada a la radiación ionizante que favorece el desarrollo de tumores; sin embargo, no están presentes la ataxia ni la telangiectasia y la  $\alpha$ -fetoproteína permanece dentro de sus valores normales (25).

## TRATAMIENTO

No existe tratamiento curativo para los individuos afectados con AT. Los intentos por llevar a los pacientes a una mejoría real y duradera han tenido pocos resultados (11). El diagnóstico debe realizarse lo más tempranamente posible, pues esto ayudará a prevenir las infecciones que puedan presentarse, además el esquema de vacunación debe cubrir patógenos respiratorios como virus de Influenza y neumococo debido a que las infecciones de vías respiratorias son causa frecuente de morbilidad y mortalidad (20). El empleo de inmunomoduladores e inmunosupresores como el interferón, levamisol o ciclofosfamida ha tenido cierta utilidad en el control de las infecciones y su recurrencia (16). Los pacientes deben ser animados a realizar todas las actividades que sean posibles, los niños deben ser apoyados en la escuela de manera regular, para que puedan mantener un estilo de vida normal. Terapia física y ocupacional debe ser incluida en el tratamiento para retardar la

aparición de rigidez muscular y mantener la movilidad. Los estudios con rayos X y medios contrastados se deben evitar al máximo, debido al riesgo de roturas cromosómicas y daño al ADN que tienen estos pacientes, dejándolos exclusivamente cuando no exista otra forma de proporcionar algún diagnóstico (25). Desafortunadamente, el pronóstico de estos pacientes continúa siendo sombrío; las principales causas de muerte son las infecciones de las vías aéreas y las enfermedades neoplásicas.

## ASESORÍA GENÉTICA

El asesoramiento siempre debe ser otorgado por un genetista, el cual informará de manera clara, sencilla y precisa la condición de la enfermedad, su origen y pronóstico, además que disipará las dudas en cuanto a la posibilidad de volver a repetirse en otros miembros de la familia. Cuando se conoce el diagnóstico en una pareja, el riesgo de recurrencia es de 25% para cada embarazo. La AT es un trastorno mendeliano, autosómico recesivo, que afecta más frecuentemente a descendientes de parejas consanguíneas o de poblaciones endogámicas; pero el no tener estos antecedentes no excluye la posibilidad de tener un hijo afectado ya que entre el 1.4% y 2% de la población son considerados portadores sanos de mutaciones en el gen *ATM* (18).

## RESUMEN

La ataxia telangiectasia es un trastorno genético autosómico recesivo que se caracteriza por ataxia cerebelosa, telangiectasia oculocutánea e inmunodeficiencia. El gen de la ataxia telangiectasia (*ATM*) se localiza en 11q22.3, pertenece a una familia conservada de genes que controlan la reparación del ADN. La aparición de la ataxia troncal puede verse desde la lactancia y es progresiva. La inmunodeficiencia puede manifestarse clínicamente por una infección pulmonar crónica o de repetición que produce bronquiectasia. La persistencia de niveles altos de proteínas oncofetales en el suero facilita el diagnóstico. Los pacientes con ataxia telangiectasia tienen una alta incidencia de neoplasias malignas del sistema reticularendotelial.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ahmed M, Rahman N. ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene* 2006; 25: 5906-11.
- 2) Ball LG, Xiao W. Molecular basis of ataxia telangiectasia and related disease. *Acta Pharm Sinica* 2005; 26(8):897-907.
- 3) Bott L, Lebreton JP, Thumerelle C, Cuvelier JC, Deschildre A, Sardet A. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr* 2007; 96(7):1021-4.
- 4) Braga-Neto P, Dutra LA, Pedroso JL, Barsottini OG. Alpha-fetoprotein as a biomarker for recessive ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(6): 953-5.
- 5) Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, Rosquist KJ, Lederman HM. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child* 2006; 91:610-1.
- 6) Czornak K, Chughtai S, Chrzanowska KH. Mistery of DNA repair: the role of MRN complex and ATM kinase in DNA damage repair. *J Appl Genet* 2008; 49(4): 383-96.
- 7) Embirucu EK, Martyn ML, Schlesinger D, Kok F. Autosomal recessive ataxias. 20 types, and counting. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(4):1143-56.
- 8) Gao LB, Pan XM, Sun H, Wang X, Rao L, Li LJ, et al. The association between ATM D1853N polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 117.
- 9) Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, Concannon P, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 1988; 336:577-80.
- 10) Gatti RA, Lange E, Rotman G, Chen X, Uhrhammer N, Liang T, et al. Genetic haplotyping of ataxia-telangiectasia families localizes the major gene to an approximately 850kb region on chromosome 11q23.1. *Int J Radiat Biol* 1994; 66:57-62.
- 11) Gazulla-Abio J, Benavente Aguilar I, Sarasa-Barrio M. Ataxia-telangiectasia del adulto. Observación clínica y terapéutica. *Neurología* 2006; 21(8): 447-51.
- 12) Hu H, Gatti RA. New approaches to treatment of primary immunodeficiencies: fixing mutations with chemicals.
- 13) Karalis A, Tischkowitz M, Millington GW. Dermatological manifestations of inherited cancer syndromes in children. *Br J Dermatol* 2011; 164(2): 245-56.
- 14) 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.
- 15) Marcelain K, Aracena M, Be C, Navarrete CL, Moreno R, Santos M, et al. Clinical, cytogenetic and molecular characterization of a new case of Nijmegen breakage syndrome in Chile. *Rev Med Chil* 2004; 132(2): 211-8.
- 16) Marsán-Suárez V, del Valle-Pérez LO, Sánchez-Segura M, Macías-Abramán C. Aspectos diagnósticos, moleculares y terapéuticos de la ataxia-telangiectasia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2003; 19(1).
- 17) Martínez-Grau I, Vargas-Díaz J. Inmunodeficiencia con ataxia telangiectasia. Reporte de un caso. *Inmunología* 2009; 28(1):12-8.
- 18) McKinnon PJ. ATM and ataxia telangiectasia. *EMBO J* 2004; 5(8):772-6.
- 19) Moin M, Aghamohammadi A, Kouhi A, Tavassoli S, Rezaei N, Ghaffari SR. Ataxia-telangiectasia in Iran: clinical and laboratory features of 104 patients. *Pediatr Neurol* 2007; 37(1):21-8.
- 20) Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004; 144(4):505-11.
- 21) Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen-Dale AL, Brondum-Nielsen K, Hammarström L, Kleinerman R, et al. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the Nordic countries. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93(2): 121-7.
- 22) Otabor IA, Adbessalam SF, Erdman SH, Hammond S, Besner GE. Gastric outlet obstruction due to adenocarcinoma in a patient with ataxia-telangiectasia syndrome: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2009; 7:29-33.
- 23) Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:47.
- 24) Patil MM, Patil SV. Ataxia telangiectasia with hepatocellular carcinoma. *Indian Pediatrics* 2009; 46:546.
- 25) Pollard JM, Gatti RA. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1323-31.
- 26) Sert A, Odabas D, Demir B, Kilicarslan C. Delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia in an adolescent patient. *Int J Med Med Sci* 2010; 2(11): 332-4.
- 27) Sun X, Becker-Catania SG, Chun HH, Hwang MJ, Huo Y, Wang Z, et al. Early diagnosis of ataxia-telangiectasia using radiosensitivity testing. *J Pediatr* 2002; 140(6): 724-31.
- 28) Taylor AM, Byrd PJ. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol* 2005; 58(10):1009-15.
- 29) Trujillo-Martín MM, Serrano-Aguilar P, Montón-Alvarez F, Carrillo-Fumero R. Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review. *Mov Disord* 2009; 24(8):1111-24.
- 30) Vacchio MS, Olaru A, Livak F, Hodes RJ. ATM deficiency impairs thymocyte maturation because of defective resolution of T cell receptor alpha locus coding end breaks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(15):6323-8.
- 31) Verhagen MM, Abdo WF, Willemse MA, Hogervorst FB, Smeets DF, Hiel JA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology* 2009; 73(6):430-7.
- 32) Yang Y, Herrup K. Loss of neuronal cell cycle control in ataxia-telangiectasia: a unified disease mechanism. *J Neurosci* 2005; 25(10): 2522-9.