

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

ATAXIA TELANGIECTASIA Y LINFOMA DE HODGKIN EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Karla Garita Muñoz*

Carlos Rodríguez Rodríguez**

SUMMARY

Ataxia telangiectasia is a primary immunodeficiency and, at the same time, one of the cancer predisposition syndromes. The incidence of cancer in patients with ataxia telangiectasia is approximately 100-fold greater than expected for an age-matched population. Ataxia telangiectasia patients are unusually sensitive to ionizing radiation and some radiomimetic chemotherapy agents. For them, treatment of cancer with conventional doses of radiation can be fatal. We present the case of an eleven years old male patient with ataxia telangiectasia and with diagnosis of Hodgkin's

Lymphoma when he was four years old. The first chemotherapeutic protocol chosen for this boy was interrupted many times because of recurrent respiratory tract infections. This probably was associated, in a good part, with the persistence of his disease. The second chemotherapeutic protocol was better tolerated, the compliance of the treatment was higher and the child achieved complete remission; he was free of disease for a period of six years. Nevertheless, this last protocol establishes that it is necessary to complete management with radiotherapy, but it wasn't

possible in our patient because of the presence of ataxia telangiectasia. Finally, the child died. Literature describes a very poor prognosis in patients with ataxia telangiectasia and Hodgkin's lymphoma. This has been attributed to advanced state of the disease, difficulties to recognize the presence of concomitant chronic lung disease and the lack of standarization in the regimens of treatment used.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son desórdenes

* Pediatra, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños.

** Radioterapeuta pediatra, Servicio de Oncología, Hospital Nacional de Niños.

genéticos que predisponen a infecciones recurrentes y severas, autoinmunidad y cáncer. Se estima que el riesgo global para que los niños con inmunodeficiencia congénita desarrollen una malignidad, es alrededor del 4 al 25%.¹ El tipo de malignidad va a depender de la inmunodeficiencia primaria, la edad del paciente y la posible infección viral asociada, sugiriendo que existen diferentes mecanismos patogénicos implicados en cada caso. Las inmunodeficiencias primarias que se asocian con una mayor incidencia con cáncer son esencialmente: la inmunodeficiencia variable común, la deficiencia de IgA y los desórdenes de reparación del ADN; siendo entre estos últimos que se incluye la ataxia telangiectasia.² A continuación se presenta el caso de un paciente pediátrico con diagnósticos de ataxia telangiectasia y linfoma de Hodgkin, el tratamiento empleado y su evolución.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente masculino de 11 años, conocido portador de ataxia telangiectasia diagnosticada desde que tenía 1 año y 4 meses de edad. Con historia inicial de dificultad para la marcha y de otitis a repetición, y con antecedente familiar importante de que la

hermana mayor tenía diagnóstico de ataxia telangiectasia. Desde el momento de su diagnóstico, se le inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa mensual. En mayo del 2004, se presenta a cita control con historia de hiporexia de 2 meses de evolución y con un examen físico donde se le documenta la presencia de adenopatías a nivel cervical, supraclavicular bilateral, axilar izquierda e inguinales. Se le programa un ultrasonido de cuello, una radiografía de tórax y una biopsia de un ganglio linfático axilar izquierdo. El ultrasonido de cuello muestra pequeñas adenopatías de 6 mm en cadena cervical posterior derecha, el ultrasonido de abdomen no revela alteraciones. La radiografía de tórax no evidencia datos de masa mediastinal. La biopsia axilar describe el diagnóstico de linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular, el cual se clasifica como un estadio IIB. Se considera como un caso de alto riesgo y se decide iniciar con el esquema ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina) con un total de 14 ciclos. Inicia el protocolo en junio del 2004, pero durante los ciclos presenta cuadros de otitis e infección de vías respiratorias a repetición, que producen atrasos en la quimioterapia. Dado el cuadro de neumopatía crónica asociado, se inicia control con neumología.

Al no presentarse una continuidad adecuada en el tratamiento con quimioterapia, se decide realizar un ultrasonido de cuello en febrero del 2005, que evidencia una adenopatía submandibular derecha de 2,1 x 1,4 cm y varias en las cadenas cervicales derechas. En ese momento, el paciente cursaba además con fiebre y criodiaforesis nocturna. Se decide realizar una biopsia cervical ganglionar derecha, confirmándose la persistencia de linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular. Se decide iniciar el protocolo Stanford V modificado (Adriamicina, Vinblastina, Ciclofosfamida, Vincristina, Bleomicina, Etopósido y Prednisona). Este protocolo debería administrarse por 12 semanas, luego de las cuales conviene iniciar tratamiento con radioterapia, cuya dosificación se basaría en la respuesta obtenida con la quimioterapia al final de la semana 12: 20 Gy para los pacientes que obtengan una respuesta completa en los sitios involucrados y las sedes Bulky; y 25 Gy para los que no obtuvieran respuesta. No obstante lo recomendado en el protocolo, este paciente no se consideró candidato a recibir radioterapia, debido a que su patología de fondo constituye una contraindicación absoluta de este tratamiento. El paciente inicia el protocolo Stanford V modificado

el 13 de abril del 2005, con una reducción de la dosis al 90% de lo establecido, por su enfermedad de fondo. Durante la quimioterapia se presentan nuevamente atrasos debido a múltiples cuadros de infecciones de vías respiratorias, pérdida de peso, dificultad respiratoria y en una ocasión, una bronconeumonía intrahospitalaria. Se le realizan estudios de gabinete al final del tratamiento, los cuales fueron reportados como normales y en aras de mejorar su estado nutricional, se le coloca una gastrostomía endoscópica percutánea. En julio del 2006 se discute el caso de este paciente con diferentes expertos de la Asociación de Hemato-Oncológica Pediátrica de Centroamérica y se llega a la conclusión de que el tratamiento recibido ha sido suficiente. Durante el 2010 inicia control en Urología debido a hematuria persistente en probable relación a telangiectasias vesicales. El paciente fallece en abril del 2011, pese a todos los tratamientos realizados, por complicaciones de su patología de fondo.

DISCUSIÓN DEL CASO

La ataxia telangiectasia es un complejo desorden multisistémico caracterizado por deterioro neurológico progresivo, inmunodeficiencia

y telangiectasias oculares y cutáneas. Fue descrito por primera vez por Syllaba y Henner¹³ y establecido como enfermedad 30 años después por Boder y Segwick.¹ El gen defectuoso en este síndrome ATM (ataxia telangiectasia mutado), normalmente reconoce al ADN dañado y dirige a la maquinaria de reparación del ADN y a los puntos de revisión del ciclo celular para minimizar el riesgo de daño genético. Una respuesta adversa a radioterapia fue reportada por varios grupos una década después^{3,6} y la hipersensibilidad a los rayos X y γ fue establecida para las células con ataxia telangiectasia en cultivo.^{2,14} Este desorden se hereda de forma autosómica recesiva con penetrancia total y ha sido reportado en todas las razas a través del mundo, encontrándose en similar proporción en hombres y mujeres.⁵ La ataxia telangiectasia es una inmunodeficiencia primaria altamente variable, que involucra tanto a la inmunidad celular como a la humoral.⁹ Una reducción en los niveles de IgA e IgE así como anormalidades en las subclases de IgM e IgG son ampliamente observadas. Algunos pacientes tienen historia de infecciones pulmonares crónicas, otros tienen historia de infección recurrente. Las infecciones incluyen otitis y sinusitis así como neumonía recurrente, la

cual progresa a bronquiectasias y fibrosis pulmonar severa que, eventualmente, llevan a insuficiencia respiratoria y muerte.⁵ En el caso de este paciente, la infección recurrente y la neumopatía crónica constituyeron factores que influyeron negativamente en el tratamiento planteado, obligando en repetidas ocasiones a espaciar el período establecido para completar los ciclos quimioterapéuticos, lo que favorece finalmente una persistencia de la enfermedad. Este caso es un ejemplo clásico de la predisposición mayor al cáncer que presentan los pacientes con ataxia telangiectasia, con una prevalencia de hasta un 25%, la cual es aproximadamente 10 veces mayor que la esperada para la población general de la misma edad.⁵ Entre los tipos de cánceres asociados, la distribución es de 40% linfomas no Hodgkin, 25% leucemias, 25% tumores sólidos y 10% linfomas de Hodgkin. Los tumores sólidos que se presentan con mayor frecuencia en estos pacientes incluyen adenocarcinoma de estómago, el disgerminoma, el gonadoblastoma y el meduloblastoma.⁵ El rango y la frecuencia de los tumores son probablemente mejor explicados por la inestabilidad genómica que deriva del defecto en el reconocimiento y reparación de las rupturas del ADN de doble

cadena, así como en el defecto en los puntos de revisión del ciclo celular.⁵ Los pacientes con ataxia telangiectasia son inusualmente sensibles a la radiación ionizante y a algunos agentes quimioterapéuticos radiomiméticos. Para ellos el tratamiento del cáncer con dosis convencional de radiación puede ser fatal.⁸ La experiencia obtenida de la radioterapia clínica, principalmente la radiación corporal total para preparar a pacientes con leucemia, linfoma o cáncer diseminado para un trasplante de médula ósea, lleva a la descripción de varios síndromes de toxicidad por radiación.¹² La protección en cada síndrome está directamente asociada con la disminución de la dosis de radiación. La predisposición genética a la toxicidad por radiación puede desplazar la curva de dosis respuesta a la izquierda, dándole al individuo una mayor oportunidad de experimentar toxicidad a una dosis sostenida más baja de radiación. Existen condiciones conocidas que incrementan la sensibilidad de los individuos a los efectos secundarios de la radiación, estos incluyen aquellos que asocian trastornos de la reparación del ADN como la ataxia telangiectasia, el síndrome de Werner, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi.⁴ En el 2003 Sandoval y Swifth

publicaron una revisión de 412 pacientes con ataxia telangiectasia en la que investigaron los casos en que el linfoma de Hodgkin había sido diagnosticado. Un total de 11 pacientes con una media de edad al diagnóstico de 12 años presentaban esta patología. Los reportes histológicos disponibles sólo para nueve pacientes indicaban tres de ellos con subtipo esclerosis nodular, dos con subtipo depleción linfocítica, dos con subtipo celularidad mixta y, en dos de ellos, no se especificó la histología. Ocho pacientes se catalogaron como estadio IV, uno como estadio III y en dos de ellos no se especificó el estadio. Seis pacientes recibieron dosis reducidas de quimioterapia, dos fueron irradiados, dos no recibieron tratamiento y en uno el tratamiento no fue documentado. Ninguno de los pacientes alcanzó la remisión y todos fallecieron, con una sobrevivencia media de 3 meses. Ocho fallecieron de neumonía y tres por fallo multiorgánico.¹¹ Este estudio concluyó que los pacientes con ataxia telangiectasia y linfoma de Hodgkin tuvieron una marcada disminución en la sobrevivencia comparada con pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en la población general. Entre las posibles causas de su pobre pronóstico se pueden mencionar: la presencia de enfermedad avanzada, un fallo en

el reconocimiento de enfermedad crónica pulmonar coincidente, o bien, el uso de regímenes de tratamiento no estandarizados.¹¹ El protocolo de tratamiento para el caso del paciente presentado contemplaba el uso de radioterapia, sin embargo, dado el riesgo que la misma planteaba para su vida por su enfermedad de fondo, se decidió omitirla.

RESUMEN

La ataxia telangiectasia es una inmunodeficiencia primaria y, a su vez, uno de los llamados síndromes de predisposición al cáncer. La incidencia de cáncer en pacientes con ataxia telangiectasia es aproximadamente 100 veces mayor que la esperada para la población general de la misma edad. Los pacientes con ataxia telangiectasia son inusualmente sensibles a la radiación ionizante y a algunos agentes quimioterapéuticos radiomiméticos. Para ellos el tratamiento del cáncer con dosis convencional de radiación puede ser fatal. Se presenta el caso de un paciente masculino de 11 años conocido portador de ataxia telangiectasia y con diagnóstico de linfoma de Hodgkin a la edad de 4 años. El protocolo inicial de quimioterapia elegido se vio interrumpido en repetidas ocasiones por infección de vías respiratorias recurrente, lo cual

probablemente contribuyó en buena medida a la recaída de su enfermedad. El segundo protocolo quimioterapéutico fue mejor tolerado y por ende, el cumplimiento fue mayor, alcanzando el niño la remisión completa y manteniéndose libre de enfermedad por un período de 6 años. Sin embargo, este último protocolo, establece la necesidad de completar manejo con radioterapia, cosa que no fue posible en este paciente dada su patología de fondo. Finalmente, el niño fallece. La literatura describe un pronóstico muy pobre en pacientes con ataxia telangiectasia que desarrollan enfermedad de Hodgkin debido a enfermedad avanzada, dificultad en el reconocimiento de enfermedad crónica pulmonar concomitante y la falta de estandarización en los regímenes de tratamiento empleados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boder E, Sedwick RP. Ataxia telangiectasia. A familial syndrome

- of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. A preliminary report on 7 children, an autopsy, and a case history. *Univ Soc Calif Med Bull*, 9, 15-28. 1957
2. Chen PC, Lavin MF, Kidson C, Moss D. Identification of ataxia telangiectasia heterozygotes, a cancer prone population. *Nature*, 274, 484-486. 1978
3. Gotoff SP, Amirmokri E, Liebner EJ. Ataxia telangiectasia. Neoplasia, untoward response to X-irradiation, and tuberous sclerosis. *Am J Dis Child*, 114, 617-625. 1967
4. Hall E and Giaccia A: *Radiobiology for the Radiologist*, 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2006.
5. Martin F, Lavin et al. Current and potential therapeutic strategies for the treatment of ataxia telangiectasia. *British Medical Bulletin*; 81 and 82: 129-147. 2007
6. Morgan JL, Holcomb TM, Morrissey RW. Radiation reaction in ataxia telangiectasia. *Am J Dis Child*, 116, 557-558. 1968.
7. Mueller BU and Pizzo PA: Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies, *J Pediatr* 126: 1-10, 1996.
8. Noralane M. Lindor et al. Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes. *Journal of the National Cancer Institute* Monographs, No.38, 2008
9. Regueiro JR, Porras O, Lavin M, Gatti RA. Ataxia telangiectasia: a primary immunodeficiency revisited. *Immunol Allerg Clin North Am*, 20, 177-206. 2000
10. Salavoura K, et al. Development of Cancer in Patients with Primary Immunodeficiencies. *Anticancer Research* 28: 1263-1270. 2008
11. Sandoval C, Swift M. Hodgkin disease in ataxia telangiectasia patients with poor outcomes. *Med Pediatr Oncol*. Mar 40 (3): 162-6. 2003
12. Stone HB, Moulder JE et al. Models for evaluating agents intended for the prophylaxis, mitigation, and treatment of radiation injuries. Report of an NCI Workshop, Dec. 3-4, 2003. *Rad Res* 162: 711-718, 2004.
13. Syllaba L, Henner K . Contribution 'a l' Indépendance de l' athétose double idiopathique et congénitale, Atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du réseau vasculaire conjonctival, intégrité psychique. *Rev Neurol*, 1, 541-562. 1926
14. Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF et al. Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature*, 258, 427-429. 1975

Obituario

*REVISTA MÉDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA
pasa por la honda pena de comunicar al cuerpo médico
costarricense, la pérdida irreparable de los siguientes
distinguidos colegas médicos:*

Dr. Guillermo Rojas Vargas
Dra. Antonia García Blazquez de Ruiz
Dr. Carlos Chassoul Monge
Dr. Roger Rodriguez Rubí
Dr. Freckleton Clark Gazel
Dr. Manuel Francisco Picado Naranjo
Dr. Juvenal Acuña Bonilla
Dr. Joaquin Eduardo Nuñez Hernández
Dr. Oscar Luis Fallas Barrantes
Dr. Oscar Robert Aguilar
Dr. Rodrigo Enrique Céspedes Videla
Dr. Roger Ávila Lopez
Dr. Olman León Jimenez
Dr. Oscar Alejandro De La Cruz García
Dr. German Sánchez Hidalgo
Dr. Jose Arturo Quirós Umaña
Dra. Gladys Hevia Urrutia

*Comunicamos en nombre de nuestra REVISTA MÉDICA y de la
ASOCIACIÓN COSTARRICENSE DE MÉDICOS JUBILADOS
nuestro más sensible pésame, a todos sus familiares y amigos y
les deseamos resignación en esta hora desafortunada.*

Dr. Manuel Zeledón Pérez
Director

