

Ataxia-telangiectasia familiar: Una serie de casos

Marcela Elizabeth Orozco Orozco¹, A. Yurrita Pocasangre², Julio Rafael Cabrera Valverde², María Antonieta Sandoval Vargas²

¹Neurofisióloga Clínica, Hospital General San Juan de Dios

²Genética Clínica, Hospital Roosevelt

Fecha de envío: 07/08/2023

Fecha de aceptación: 12/10/2023

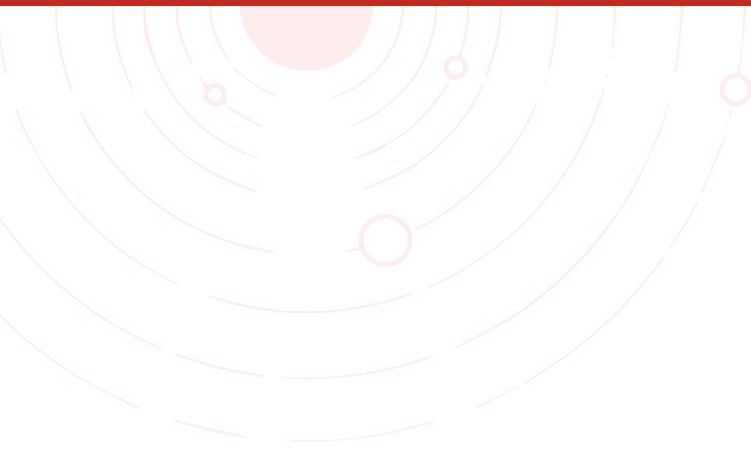
Fecha de publicación: 20/11/2023

Citación: Orozco Orozco, M.E., Yurrita Pocasangre, A., Cabrera Valverde, J.R. Sandoval Vargas, M.A. Ataxia-telangiectasia familiar: Un reporte de casos. *Rev. Fac. Med*, 2023, 1(35), II Época, Julio-Diciembre: 70-78

DOI: <https://doi.org/10.37345/23045329.v1i35.108>

Correo electrónico: annayurra@ufm.edu

ISSN: 2304-5329 | 2304-5353



Familial Ataxia- Telangiectasia: *A case series*

RESUMEN

Ataxia telangiectasia (A-T) es una enfermedad autosómica recesiva (OMIM #208900) con afección neurológica severa, la ataxia cerebelosa es primer síntoma típico. Es causado por una mutación en el gen ataxia telangiectasia mutado (ATM) que da como producto una proteína que impide la reparación del ADN dañado. No depende de razas o etnicidad, afecta a hombres y a mujeres por igual. Sin embargo, la consanguinidad aumenta significativamente su incidencia. Este es un estudio observacional descriptivo de tipo reporte de caso, el cual tiene como objetivo la presentación de tres hermanos con ataxia telangiectasia, una breve descripción de ataxia-telangiectasia, se ejemplifica la presentación de A-T a lo largo del tiempo y en una misma familia.

ABSTRACT

Ataxia telangiectasia (A-T) is an autosomal recessive disease (OMIM #208900) with severe neurological involvement typically with cerebellar ataxia as the first presenting symptom. It is caused by a mutation in the ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene that results in a protein that hinders the repair of damaged DNA. It does not depend on race or ethnicity, affecting males and females equally. However, consanguinity significantly increases its incidence. This is a case-report type descriptive observational study, its objective is to present three siblings with Ataxia Telangiectasia, a brief description of A-T and how these patients exemplify the presentation of A-T along different ages in the same family.

ANTECEDENTES

La ataxia telangiectasia (A-T) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva (OMIM #208900) que se caracteriza por degeneración cerebelar, telangiectasia, inmunodeficiencia, susceptibilidad a cáncer y a radiación. Es un síndrome de inestabilidad genómica o de inadecuada respuesta al daño del ADN. ⁽¹⁾ Fue descrito inicialmente en 1958 por Boder y Sedgwick, también es conocido como el síndrome de Louis-Bar, y en 1988 se descubrió el gen causal ATM en el cromosoma 11q22-q23. ^(2,3,9) La proteína Ataxia Telangiectasia Mutada (ATM) se involucra en la reparación del ADN dañado, activa la señalización de control en apoptosis, actúa como un sensor de daño de ADN, estabiliza la arquitectura genómica y regula el ciclo celular. Algunos mencionan que también está relacionado con la estabilidad del telómero. ^(1,11) La mayoría de las mutaciones en A-T son truncantes, evitan la formación de una proteína estable y funcional. ⁽³⁾ La A-T afecta a todos por igual, no depende de razas ni de etnicidad, y aumenta la incidencia en la presencia de consanguinidad. ⁽⁴⁾

La prevalencia mundial de A-T es entre 1 y 9 en 100,000 de recién nacidos vivos, aunque se han descrito incidencias desde 1 en 40,000 o hasta 1 en 300,000 en diferentes poblaciones. ^(1,11)

La A-T puede tener mucha variabilidad en su expresividad, por lo que sus síntomas pueden presentarse a diferentes edades. Usualmente inicia con síntomas neurológicos durante la infancia temprana, cuando los infantes empiezan a sentarse o caminar. La presencia de telangiectasias oculares, auriculares o falángicas inicia entre los 5 y 8

años. Estos vasos son constantes, no cambian con el clima ni emociones, no sangran ni molestan. ⁽⁴⁾ Luego pueden presentarse las anomalías inmunológicas en forma de deficiencia de inmunoglobulinas y anticuerpos asociada a linfopenia. ⁽⁶⁾ Otras manifestaciones incluyen apraxia oculomotora, nistagmo, anomalías de convergencia y acomodación, estrabismo, ⁽⁷⁾ talla baja, atrofia gonadal, retraso en el desarrollo puberal y diabetes con resistencia a insulina. Se recomienda el resumen por Amirifar *et al.* ^(2,4) para la descripción detallada de las manifestaciones clínicas. Existe un riesgo del 25% de desarrollar algún tipo de cáncer a lo largo de la vida, usualmente linfomas y leucemias en menores de 20 años, y tumores sólidos en adultos (mama, hígado, gástrico, esofágico). ⁽¹⁾

La aparición de disfagia usualmente es en la segunda década, debido a cambios neurológicos que interfieren con la coordinación de los movimientos entre la boca y la faringe. La coordinación de la boca puede dificultar la masticación y aumentar la duración de las comidas. Problemas de la faringe pueden producir aspiración de líquidos, comida o saliva. La propia disfagia lleva a problemas nutricionales, ya que no se pueden obtener suficientes nutrientes de un consumo lento y dificultoso de las comidas. ⁽⁸⁾ Esta es una de las principales causas de morbilidad en A-T.

El diagnóstico de A-T se sospecha por la combinación de síntomas neurológicos como ataxia e inestabilidad postural, con al menos uno de los otros síntomas característicos: telangiectasias, infecciones sinopulmonares frecuentes o anomalías de laboratorio (deficiencia de IgA, linfopenia, niveles elevados de alfa fetoproteína —AFP—). Se confirma el diagnóstico por medio de la

deficiencia o ausencia completa de la proteína ATM en cultivos celulares o la identificación de mutaciones patogénicas en el gen ATM. ^(6,9) Los niveles elevados de AFP son un biomarcador y apoyo diagnóstico que puede llevar a A-T. ⁽⁴⁾ Entre los diagnósticos diferenciales debe tenerse en cuenta la ataxia de Friedreich, apraxia motora ocular congénita, parálisis cerebral o el síndrome de rotura de Nijmegen. ⁽¹⁾

Por ahora, el tratamiento de A-T se limita al tratamiento sintomático y de soporte, ya que no se ha identificado una manera para detener la neurodegeneración. Para el resto de los síntomas, se puede utilizar el tratamiento estandarizado para ellas. Como ejemplo, para infecciones recurrentes, se puede dar tratamiento antibiótico contra las causas de cada infección; en la presencia de diabetes, dar una dieta baja en azúcares exógenos e hipoglucemiantes si es necesario; y, en el caso de enfermedad pulmonar, proporcionar tratamientos neumológicos para mejorar la funcionalidad pulmonar como lo pueden ser los broncodilatadores. ^(1,10)

La esperanza de vida de pacientes con A-T es de 25 años. El 22% de los pacientes mueren de algún tipo de cáncer, mientras la mayoría sufre de enfermedad pulmonar. ⁽⁵⁾

DESCRIPCIÓN DE CASOS

Paciente 1

Paciente femenina de 22 años, originaria y residente de Chiquimulilla, fue producto de primera gesta de cinco (figura 1). Nace a término por parto eutócico simple en hospital, sin complicaciones y con llanto espontáneo. Entre sus hitos del desarrollo: sostén cefálico a los 3 meses, sedestación 8 meses, al año y 4 meses caminó sin ayuda, primera palabra a los 12 meses, sonrisa social a los 3 meses. A los 3 años inicia con pérdida de equilibrio, dificultad para caminar y caídas frecuentes, por lo que consultan con múltiples médicos hasta los 4 años cuando diagnostican ataxia. Recibe terapia física sin mucha mejoría de los síntomas.

Al examen físico presenta implantación baja de cabello posterior, frente corta, telangiectasias oculares (imagen 1), con nistagmo horizontal y vertical, apraxia oculomotora, hipoplasia malar, nariz con punta gruesa, microrretrognatia y orejas de implantación baja. Se observan movimientos atetósicos y tremor, asociado a disartria. Camina con ayuda presentando una marcha distónica. Su fuerza muscular y reflejos osteotendinosos están conservados.



Imagen 1. Telangiectasias oculares de paciente 1

Paciente 2

Paciente femenina de 8 años, producto de cuarta gesta de cinco. Nace a término por parto eutócico simple en hospital, sin complicaciones. Sus hitos del desarrollo fueron normales. A los 3 años presenta pérdida de equilibrio, dificultad para caminar y caídas frecuentes.

Al examen físico presenta una frente ancha, nariz con punta gruesa, telangiectasias en ojos y en pabellón auricular (imagen 2), disimetría y diadococinesia, marcha atáxica sin braceo y disartria.



Imagen 2. Telangiectasias oculares de paciente 2

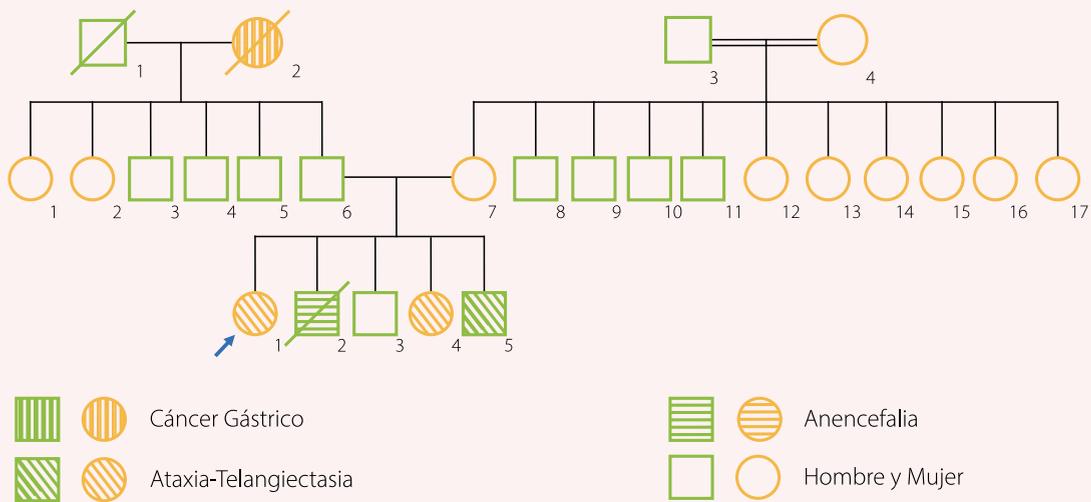
Paciente 3

Paciente masculino de 6 años, producto de quinta gesta de cinco. A los 3 años inicia con misma sintomatología de sus hermanas. Al examen físico presenta dolicocefalia, nariz con punta gruesa, telangiectasias en ojos y en pabellón auricular (imagen 3), clinodactilia del quinto dedo, disimetría y diadococinesia, marcha atáxica sin braceo.



Imagen 3. Telangiectasias oculares de paciente 3

Figura 1: Árbol genealógico familiar



RESULTADOS GENÉTICOS

Se realizó la secuenciación del gen ATM en los tres pacientes para confirmar el diagnóstico clínico. Los resultados se describen en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados de secuenciación NGS del gen ATM

PACIENTE	EXÓN	VARIANTE	PROTEÍNA	CIGOSIDAD	CLASIFICACIÓN
1	39	c.5908C>T	p.GlnI970*	Homocigoto	Patogénica
2	39	c.5908C>T	p.GlnI970*	Homocigoto	Patogénica
3	39	c.5908C>T	p.GlnI970*	Homocigoto	Patogénica

DISCUSIÓN

La A-T es una de las causas raras de ataxia a edades tempranas, la cual se puede sospechar por los hallazgos clínicos característicos. Ya que requiere de dos mutaciones patogénicas al gen ATM, usualmente es más frecuente en áreas con consanguinidad. Considerando los hallazgos del árbol genealógico familiar (figura 1), se evidencia consanguinidad por el lado de la madre.

Los tres pacientes presentaron una sintomatología idéntica, a las mismas edades, iniciando con pérdida de la estabilidad en la marcha y ataxia troncal a los 3 años, que concuerda con la literatura publicada.^(4,5,9) Dos de los pacientes progresaron a disartria a partir de los 7 años.^(1,9,10) Todos los pacientes iniciaron a los 5 años con telangiectasias, se observa la mayor afectación en la paciente 1 por su edad. Se ha postulado que esas anomalías vasculares son probablemente debidas a un incremento de la

expresión del factor de transcripción HIF-1 que conlleva a aumentar la expresión de genes diana como el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF).^(2,5,6) Este hallazgo de telangiectasias asociada a la ataxia es la indicación al diagnóstico en estos pacientes, dado que hay otras causas que producen ataxia cerebelar.

El abordaje recomendado de estos pacientes debe ser multidisciplinario, incluyendo genética, neurología, terapia física, oftalmología, nutrición, neumología, inmunología, psicología y oncología. Neurología debe evaluarlos para iniciar tratamiento farmacológico como riluzole y amantadina para la ataxia, e incluso el uso de esteroides. Otros medicamentos que se han utilizado son neurotoxina A botulínica, baclofeno o gabapentina para el tratamiento de distonía; levetiracetam y clonazepam para tratar mioclonías, los cuales también pueden disminuir los síntomas oculomotores como

el nistagmo y la apraxia oculomotora de la paciente 1. ^(8,11)

La disfagia en los casos avanzados es debido a cambios neurológicos que interfieren en la coordinación de la boca y de la faringe, así como la presencia de escoliosis que aumentan el riesgo de aspiración e incrementa el riesgo de infecciones a repetición. ^(8,12) La paciente 1 ya ha llegado a esta manifestación, por lo que se explicaron a los padres de familia los signos de alarma para los pacientes 2 y 3:

- Ahogamiento o tos cuando come o toma líquidos.
- Pobre ganancia de peso o pérdida de peso.
- Salivación excesiva.
- Comidas prolongadas (más de 45 minutos).
- Evita comidas o líquidos que antes disfrutaba.
- Problemas en la masticación.
- Aumento de infecciones pulmonares.

Otro punto importante es dar seguimiento es la predisposición a malignidad,

particularmente a tumores cerebrales, linfoides y cáncer de mama. ⁽¹⁰⁾ Los mecanismos de las neoplasias malignas están fuertemente asociadas al rol que tiene ATM para mantener la estabilidad genómica, su reparación y su relación con los genes supresores de tumores como el p53 o BRACA1.

Para concluir, por la presentación de ataxia e inestabilidad, asociada a telangiectasias, se sospechó que cursaban con una forma clásica de A-T. La paciente 1 ya había avanzado a síntomas extrapiramidales (corea, distonía y espasticidad) y a disfagia. El diagnóstico fue confirmado por medio de la secuenciación del gen ATM. La esperanza de vida de estos pacientes usualmente es de aproximadamente 25 años, debido a enfermedad pulmonar crónica y neoplasias malignas. ^(1,5,9)

Es importante la consejería genética a los padres de los pacientes ante la probabilidad de que esta enfermedad se repita en futuros embarazos, además del riesgo de familiares portadores. En el caso de familiares, se les pueden recomendar las opciones para una futura reproducción segura, incluidos el tamizaje preimplantacional o el diagnóstico prenatal.

Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio.

REFERENCIAS

- ¹ Rothblum-Oviatt, C., Wright, J., Lefton-Greif, M.A., McGrath-Morrow, S.A., Crawford, T.O., Lederman, H.M. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016, Nov.; 11(1): 159. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7>
- ² Amirifar, P., Ranjouri, M.R., Yazdani, R., Abolhassani, H., Aghamohammadi, A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2019, May ; 30(3): 277–288. <https://doi.org/10.1111/pai.13020>
- ³ Mitiagin, Y., Barzilai, A. Ataxia-telangiectasia mutated plays an important role in cerebellar integrity and functionality. *Neural Regen Res.* 2023, Mar.; 18(3): 497-502, DOI: [10.4103/1673-5374.350194](https://doi.org/10.4103/1673-5374.350194)
- ⁴ Amirifar, P., Reza ,R.R., Lavin, M., Abolhassani, H., Yazdani, R., Aghamohammadi, A. Ataxia-telangiectasia: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020, Sep.; 16(9): 859-871, DOI: [10.1080/1744666X.2020.1810570](https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1810570)
- ⁵ Petley, E., Yule, A., Alexander, S., Ojha, S., Whitehouse, W.P. The natural history of ataxia-telangiectasia (A-T): A systematic review. *PLoS ONE.* 2022, March; 17(3): e0264177. DOI: [10.1371/journal.pone.0264177](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264177)
- ⁶ Tang, S.Y., Shaikh, A.G. Past and Present of Eye Movement Abnormalities in Ataxia-Telangiectasia. *Cerebellum.* 2019, Jun.; 18(3): 556–564. DOI: [10.1007/s12311-018-0990-x](https://doi.org/10.1007/s12311-018-0990-x)
- ⁷ Kuo, S.H. Ataxia. *Continuum.* 2019, Aug.; 25(4): 1036–1054. DOI: [10.1212/CON.0000000000000753](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000753)
- ⁸ van Os, N.J.H., Haaxma, C.A., van der Flier, M., Merkus, P.J.F.M., van Deuren, M., de Groot, I.J.M., et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2017, July; 59(7): 680-689. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13424>
- ⁹ The Ataxia-Telegiectasia Society. Ataxia-Telangiectasia in Children: Guidance on Diagnosis and Clinical Care. 2014, Oct.; 30 pag. https://atsociety.org.uk/wp-content/uploads/2017/10/A-T_Clinical_Guidance_Document_Final.pdf.
- ¹⁰ Tiet, M.Y., Horvath, R., Hensiek, A.E. Ataxia telangiectasia: what the neurologist needs to know. *Practical Neurology.* 2020, Oct.; 20(5): 404-414. DOI: [10.1136/practneurol-2019-002253](https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002253)
- ¹¹ Teive, H.A., Moro, A., Moscovich, M., Arruda, W.O., Munhoz, R.P., Raskin, S. et al. Ataxia-telangiectasia—A historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. *J Neurol Sci.* 2015, Aug.; 355(1-2): 3–6. DOI: [10.1016/j.jns.2015.05.022](https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.05.022)

¹² Neves Barreto, T.L., Rocha Raslan, I., Kakiuchi Trajano, K., Aparecida Maggi, F., Pedroso, J.L., Povoas Barsottini, O. G. [Correlation between neurological features, nutritional status, and metabolic changes in patients with Ataxia-telangiectasia](#). *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2021, May; 9(4): 133-137. DOI: [10.1080/21678707.2021.1927701](https://doi.org/10.1080/21678707.2021.1927701)

¹³ Sartori, S., Ulibarrie, A., De la Peña, A., Andreolli, M. Ataxia-Telangiectasia con inmunodeficiencia. *Dermatología Pediátrica Latinoamericana*. 2018, Abril/Junio; 13(2): 52-65. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/04/982658/dermatol-ped-latinoam-2018-v13-n2-ataxia.pdf>



Copyright © 2023 Marcela Elizabeth Orozco Orozco, A. Yurrita Pocasangre, Julio Rafael Cabrera Valverde y María Antonieta Sandoval Vargas

Esta obra se encuentra protegida por una licencia internacional [Creative Commons 4.0 \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Usted es libre de: Compartir – copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Adaptar – remezclar, transformar y construir a partir del material. La licenciente no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia. Bajo los siguientes términos: Atribución – Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciente. No comercial – Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales. Compartir igual – Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original. No hay restricciones adicionales – No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia. [Texto completo de la licencia](#)