

Ataxia Telangiectasia

Presentación de un caso

Adriana De la Rosa, Carlos Alonso Rivera, Luis Fernando Pérez González, Ildelfonso Rodríguez Leyva.

Departamentos de Pediatría y Medicina Interna, Servicios de Neurología e Infecciones Nosocomiales, del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P. México.

RESUMEN

La ataxia telangiectasia (AT) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por ataxia cerebelar, telangiectasias, defectos inmunes y predisposición a enfermedades neoplásicas. Afecta por igual a hombres y mujeres. Se ha descrito una incidencia de 1 en 80,000 a 100,000 nacidos vivos²⁹, otros estudios han mostrado incidencias de 1 en 40,000 nacidos vivos. 1.4% de la población blanca de los Estados Unidos son portadores heterocigotos del gen ATM, el cual es el responsable de esta enfermedad y se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 11, con una frecuencia estimada entre 0.003 y 0.006²⁹. Recientemente hemos tenido la oportunidad de ver una paciente con este problema por lo que hemos decidido presentarla como un caso de interés y revisar lo escrito recientemente acerca de este problema.

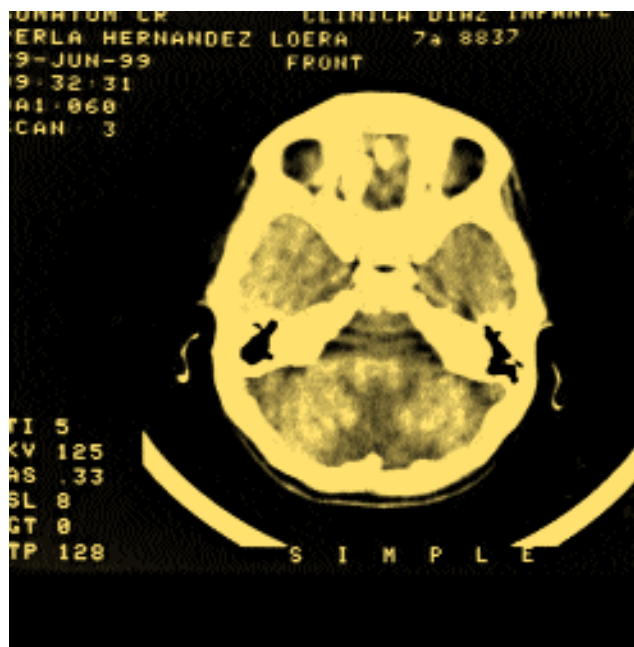
Neurociencia 2001; 2(1):29-34

PRESENTACION DE CASO

Se trata de una paciente del sexo femenino de 7 años de edad, procedente de medio rural en Santo Domingo, S.L.P. Es producto del X embarazo intrauterino, obtenida por cesárea electiva, sin datos de hipoxia neonatal, con esquema de inmunizaciones incompleto (no cuenta con BCG) y con desarrollo psicomotriz normal. Antecedente de padres sanos, consanguíneos; 2 hermanas que presentaron cuadros de infección de vías respiratorias frecuentes y episodios caracterizados por fiebre, malestar general, con posterior afección de la marcha semejante al de nuestro caso, así como afección dermatológica no especificada, falleciendo a los 9 y 14 años de edad respectivamente. Acudió a este hospital por padecimiento de 2 años de evolución ca-

racterizado por ataxia progresiva, disartria, disminución progresiva de la agudeza visual, fiebre no registrada termométricamente con 2 episodios de neumonía durante este período, tratadas de manera extrahospitalaria. A la exploración física se encontró con un peso de 16.5 kg (déficit ponderal de 42%), destacando la presencia de telangiectasias en conjuntivas y nistagmus a la mirada horizontal; fondo de ojo derecho con lesión blanquecina en arcada temporal inferior, considerada como una lesión tuberculosa. Agudeza visual: OD 2/10, OI 3/10; Romberg+, disimetría, disdiadococinecia, disminución de fuerza bilateral, marcha atáxica, reflejos de estiramiento muscular disminuidos y bradilalia. Dentro de los exámenes de laboratorio destaca: Hemoglobina 12.4, Calcio 10.9 mg/dl, LCR con estudio citoquímico normal, cultivo bacteriológico negativo y PCR para tuberculosis positiva. Al-

Figura 1



Correspondencia y reimpresos: Dr. Ildelfonso Rodríguez Leyva
Vallejo No. 310 C.P. 78000 San Luis Potosí, S.L.P.
Tel. (48) 13-41-43 (48) 18-12-28 Fax (48) 24-52-24

fafetoproteína 365 ng/ml (normal 0.0-15.0), antígeno carcinoembrionario normal, Inmunoglobulinas: IgA menor de 6.6 mg/dl (normal 54-221), IgG 1490 mg/dl (normal 559-1492), IgM mayor de 14,400 mg/dl (normal 27-118). Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral normales. Cuenta con TC de cráneo (Figura 1) que muestra atrofia de ambos hemisferios cerebelosos y como consecuencia aumento del tamaño de la cisterna magna, el resto de la corteza supratentorial normal sin cambios en la sustancia blanca; dichas alteraciones se corroboraron con RM (Figuras 2,3,4).

DISCUSION

En el caso expuesto se hizo el diagnóstico de Ataxia telangiectasia, ya que se encontró un cuadro clínico clásico, apoyado por los resultados de laboratorio y gabinete (TC y RM). Dado que se trata de una patología con una muy baja frecuencia de presentación, revisamos lo publicado recientemente acerca de esta patología.

Fue descrita por primera vez en el año de 1926 por Syllaba y Henner, que describieron un cuadro de telangiectasias oculocutáneas y coreoatetosis. Louis Bar informó sobre la asociación entre afección cerebelosa progresiva y telangiectasias oculocutáneas, por lo que también se ha dado su nombre a esta enfermedad. En 1958 se enfatizó sobre la naturaleza hereditaria y la susceptibilidad a infecciones pulmonares en los pacientes que la padecen⁶.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Los niños con AT parecen normales al nacimiento, pero en el segundo año de vida aparecen los primeros signos de la enfermedad que incluyen trastornos del equilibrio y del lenguaje. La aparición de ataxia marca el inicio de una degeneración progresiva del cerebelo. Esta se puede manifestar antes de los 2 años de edad y está presente en todos los casos de AT. Puede manifestarse

como inestabilidad postural, con imperistencia motora¹⁷ y aparición de coreoatetosis que provoca pérdida de la deambulación en la adolescencia. Hay atrofia muscular con hipotonía, facies inexpressiva y disartria. Los reflejos de estiramiento muscular están disminuidos; no hay alteraciones de la sensibilidad y en la adolescencia un porcentaje considerable de los pacientes puede desarrollar atrofia de músculos espinales^{2,16}.

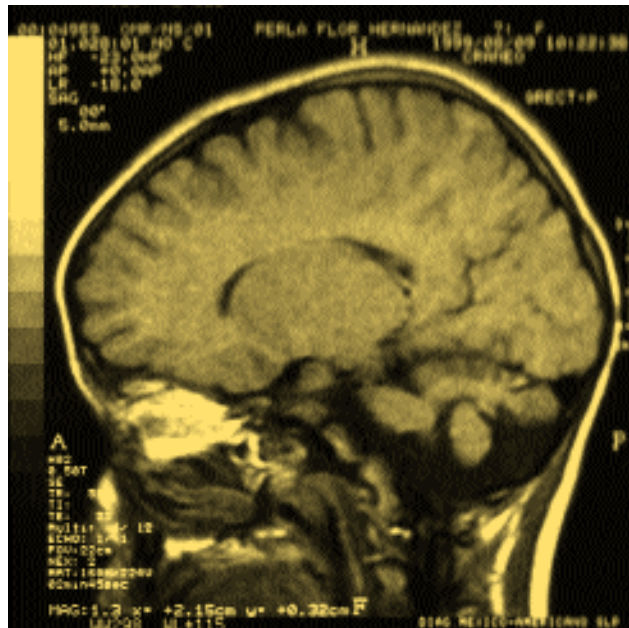
Las telangiectasias generalmente aparecen alrededor de los 5 años de edad y en ocasiones hasta los 14 años¹⁹, por lo que aunque no existan telangiectasias, siempre que haya ataxia con apraxia oculomotora se deberá considerar AT⁷. Las telangiectasias generalmente se encuentran en conjuntiva bulbar, puente nasal, orejas, cuello, fosa antecubital y en áreas de la piel expuestas a la fricción²¹.

Otras manifestaciones cutáneas son: hiper o hipopigmentación, atrofia cutánea, queratosis folicular, albinismo parcial, encanecimiento del pelo, dermatitis seborreica, piel seca y cambios esclerodermatosos²¹.

A la exploración ocular, la visión, función pupilar y fondo de ojo son normales, se presenta apraxia oculomotora, nistagmus, alteración de percepción fina y falla para suprimir el reflejo vestibulo-ocular. La apraxia oculomotora implica la dificultad para fijar finamente un objeto^{3,17}.

Otras manifestaciones no neurológicas de la enfermedad son los problemas del sistema inmune: inmunodeficiencia que lleva a infecciones respiratorias recurrentes por niveles bajos de IgA e IgG, llegando a estar ausentes en un 60 a 80%. La IgE está disminuida, la IgM puede estar disminuida o normal y existe linfopenia periférica. Todos estos defectos son atribuidos a la posibilidad de existencia de hipoplasia tímica. Las infecciones pulmonares se caracterizan porque no responden a los esquemas habituales de antibiótico, ocasionando bronquiectasias. Así la neumonía se convierte en una causa común de muerte en la AT.

Figura 2



Los pacientes tienen falla del crecimiento con niveles normales de hormona del crecimiento, además ausencia de caracteres sexuales secundarios y en ocasiones diabetes mellitus por la presencia de anticuerpos contra receptores de insulina⁵.

Los pacientes homocigotos tienen 100 veces más posibilidades de desarrollar neoplasias que los individuos sanos y 1000 veces más frecuentemente trastornos malignos hematológicos, entre los cuales, los más comunes son Enfermedad de Hodgkin, leucemias y linfomas^{4,8,26,28,33}. Entre los tumores sólidos, se encuentran el cáncer de mama, de estómago, de células basales, pancreáticos, ovario, vejiga, meduloblastoma y gliomas^{13,31}. Estos pacientes son hipersensibles a la radiación, por lo que ésta deberá ser evitada en lo posible.

BASES BIOLÓGICAS

El gen de la AT se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11 (11q22+23), descrito por Gatti y colaboradores en 1988¹⁰. El gen alterado es llamado ATM, codifica para la producción de una proteinasa, la cual parece ser uno de los principales sensores del daño al DNA. Es considerada como reguladora de múltiples cascadas de señales que responden a las alteraciones del DNA producido por agentes nocivos o procesos como meiosis o recombinación; ésta tiene una región carboxi-terminal similar a la subunidad catalítica de la fosoinositol-3-kinasa, que

se piensa está relacionada a anomalías en el crecimiento celular y a diabetes en pacientes con AT. Además el ATM parece funcionar como un supresor de la génesis tumoral en ciertas líneas de células T específicas. Existen mutaciones en el gen ATM que se manifiestan como "variantes de AT" que incluyen cuadros sin telangiectasias o cuadros de AT asociados a microcefalia y retardo mental; además se ha observado básicamente la presencia de 6 variantes del gen, las cuales muestran variabilidad en cuanto a la radiosensibilidad^{12,22,32}.

Una de las primeras características de la enfermedad es la ataxia, la cual se piensa es atribuible a

una degeneración cerebelosa progresiva asociada con disrupción de la arquitectura celular y posición de las células de Purkinje²⁵. Se han realizado estudios en embriones de ratones, encontrándose mayor expresión del ATM en el período de la neurogénesis de las células de Purkinje, que anatómicamente se relaciona con las áreas que contienen sus precursores, como es la zona del cuarto ventrículo, regiones con aumento de las mitosis, sugiriendo finalmente que el desarrollo temprano requiere de ATM en el cerebelo y en otras regiones del SNC, como sería en neuronas sensoriales postmitóticas de los ganglios de las raíces dorsales.

Los pacientes homocigotos tienen inestabilidad cromosómica espontánea que resulta en una gran incidencia de translocación en los cromosomas 7 y 14, además de que sus células tienen una capacidad defectuosa de reparación del DNA expuesto a radiación³⁶.

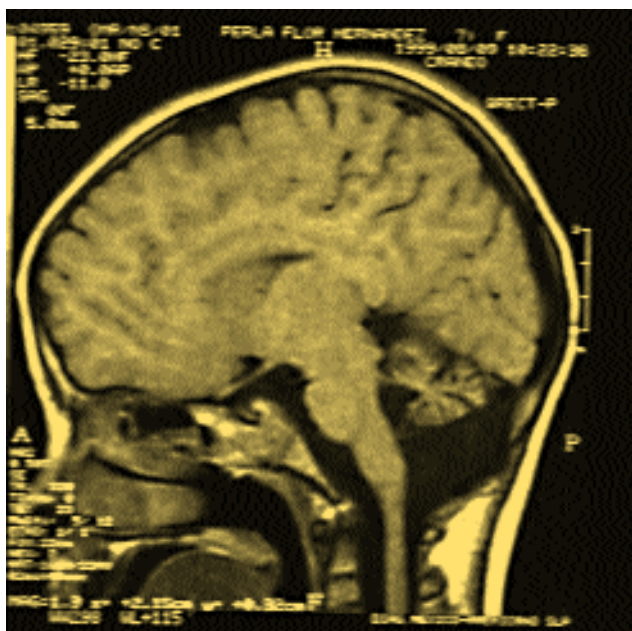
HETEROGENEIDAD

Se han identificado 6 diferentes grupos de complementación genética. Cuatro de ellos, llamados AB, C, D y E representan pacientes con signos clínicos de AT. Según Gatti (1990), las frecuencias de los 4 grupos son aproximadamente 55%, 28%, 14% y 3% respectivamente.

En 1988 Jaspers y cols concluyeron que un defecto en uno de los seis diferentes

genes, puede llevar a radiosensibilidad heredada en humanos. Se ha utilizado la denominación AT (Fresno) (Curry y cols 1989) a la alteración V1 en gemelas que tienen las características clínicas que combinan AT y Síndrome de Nijmegen. Algunos pacientes con manifestaciones leves de las características clínicas o celulares de la enfermedad se han denominado "variantes de AT", encontrando sus genes ATM con mutaciones. Estos muestran considerable variabilidad en la radiosensibilidad y radioresistencia en la síntesis de DNA de las células AT. Se concluye que ciertas variantes del fenotipo de AT, incluyendo algunas sin telangiectasias representan mutaciones del ATM^{11,12}.

Figura 3



PATOGENESIS

Se han identificado los blancos del ATM como ABL, replicación de la proteína Ap53 y beta adaptina, que se localizan en el núcleo y el citoplasma. En el timo, la Ap53 es fosforilado por ATM después de la radiación ionizante, probablemente en el núcleo, llevando a activación transcripcional de p21 y consecuentemente a alteración del ciclo celular, resultando en inmunodeficiencia y respuesta anormal de la célula a radiaciones ionizantes. La infertilidad se debe a progresión anormal de la meiosis y subsecuente degeneración de la célula germinal. La interacción con la beta adaptina en el citoplasma puede mediar el transporte axonal y vesicular en el SNC, llevando a disfunción neuronal y a la neurodegeneración eventual vista en AT. Así, la variabilidad fenotípica de AT resulta del efecto del ATM sobre los diferentes tejidos blanco^{6,11}.

HALLAZGOS BIOQUIMICOS O DE LABORATORIO

Generalmente encontraremos elevada la Alfa fetoproteína (AFP) usualmente en asociación con la betafetoproteína, lo cual sugiere inmadurez hepática. Varios pacientes también tienen títulos séricos elevados de Antígeno Carcinoembrionario. La AFP está elevada generalmente después de los 2 años de edad; además hay niveles séricos bajos de IgA, IgG2 e IgE (70% de los casos), así como presencia de rupturas cromosómicas espontáneas y disminución de la sobrevivencia de linfocitos y fibroblastos después de la exposición a radiación^{7, 30,37}.

En 1978 Bar demostró en 80 a 85% de los casos de AT una disminución de la afinidad de los monocitos circulantes por los receptores para insulina, sugiriendo la presencia de un anticuerpo contra el receptor de insulina.

En 1987 Mohamed encontró una marcada reducción de la topoisomerasa II, enzima necesaria para la obtención de varias configuraciones de DNA. Se han encontrado una muy alta frecuencia de modificaciones en el genoma asociados a los linfocitos en

sangre periférica. Existe controversia en cuanto al riesgo para el desarrollo de cáncer de mama para los miembros de las familias con AT, considerando que esto depende de su genotipo. La naturaleza del defecto básico es un misterio, pero se cree que involucra una o más de las enzimas utilizadas en la reparación del DNA.

HALLAZGOS PA TOLOGICOS

Existe atrofia del timo e hipoplasia linfoidea. Los hallazgos macroscópicos en el cerebelo muestran atrofia, la cual es más prominente en el Vermis¹¹. En algunos pacientes que sobreviven hasta la cuarta década, existen pequeñas malformaciones vasculares, acompañadas ocasionalmente por proliferación glial que produce nódulos gliovasculares. Microscópicamente, la atrofia afecta las

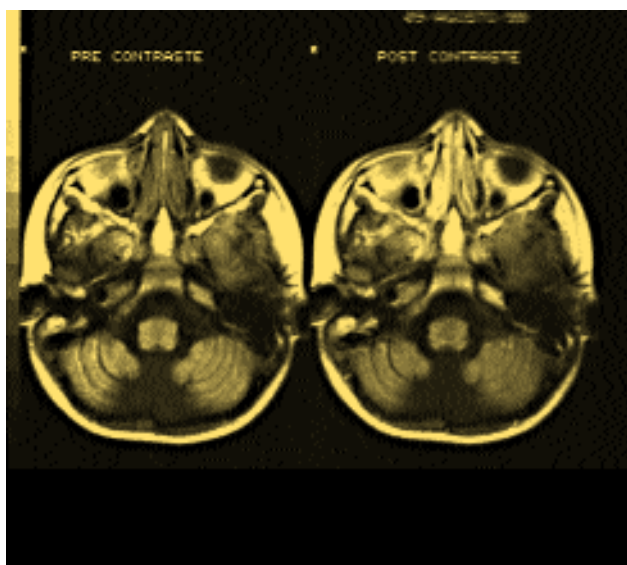
capas de la corteza cerebral, como se evidencia por la delgadez de la capa molecular, disminución en el número de células de Purkinje y adelgazamiento de la capa de células granulosas⁹. Las anomalías neuropatológicas incluyen hamartomas talámicos y corticales, pérdida de células nerviosas e hipertrofia astrocítica de la sustancia negra, atrofia de la médula espinal, especialmente de cordones posteriores, con desmielinización,

gliosis e hipertrofia de células gliales, así como atrofia neurogénica de músculo estriado⁹.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en la presencia de ataxia con telangiectasias oculocutáneas (pudiendo estar éstas ausentes en menores de 5 años), apraxia oculomotora, elevación de niveles de alfa-fetoproteína (90% de los casos) y antígeno carcinoembrionario; la disgammaglobulinemia, disminución de la respuesta inmune celular y linfopenia periférica, son hallazgos variables^{14,15,27,30}. Hay presencia de rupturas cromosómicas espontáneas, además de radiosensibilidad. La radiografía de tórax muestra sombra tímica pequeña o ausente^{7,37}. La radiografía

Figura 4



fía de senos paranasales muestra sinusitis; típicamente hay disminución o hipoplasia del tejido linfóide en nasofaringe. La RM cerebral revela atrofia de vermis y agrandamiento del cuarto ventrículo y de la cisterna magna²³.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Varias entidades deben diferenciarse de la AT. Las más comunes son: a) Parálisis cerebral, que se diferencia de AT por la presencia de crisis convulsivas o disfunción del tracto corticoespinal. b) Ataxia de Friedreich, que presenta nistagmus, alteración de los reflejos, respuesta plantar extensora, pérdida de sensibilidad, xifoesciosis, así como anomalías en el ECG (inversión de la onda T e hipertrofia ventricular). c) Abetalipoproteinemia (Enfermedad de Bassen-Kornzweig), síndrome autosómico recesivo con ataxia, arreflexia y pérdida de propiocepción en la segunda década de la vida, además de presentar retinopatía pigmentaria. Estos pacientes tienen esteatorrea y malabsorción de vitaminas liposolubles A, D, E, K, asociadas con niveles bajos de colesterol y vitamina E séricos; d) Síndrome de Marinesco-Sjögren. Comprende ataxia, cataratas, retardo mental, talla baja y desarrollo sexual retardado, e) Síndrome de ataxia oculomotora-apraxia: es un padecimiento progresivo, lento con ataxia, coreoatetosis y apraxia oculomotora en los planos horizontal y vertical, éstos no tienen telangiectasias, compromiso multisistémico o tendencia a desarrollar infecciones, y los marcadores séricos son normales; f) Apraxia congénita de Cogan con atetosis; g) Encefalomiopatías mitocondriales: cursan con ataxia progresiva, crisis mioclónicas, retinitis pigmentosa, anomalías de los ganglios basales, acidosis láctica, alteración neurosensorial. Otros diagnósticos diferenciales son leucodistrofia metacromática, enfermedad de Niemann Pick, GM2 gangliosidosis y enfermedad de Krabbe^{1,7,35}.

PRONOSTICO Y COMPLICACIONES

Estos pacientes pueden llegar a estar confinados a una silla de ruedas durante la adolescencia. La función intelectual es normal en forma inicial, aunque posteriormente se va deteriorando. La muerte ocurre típicamente en la adolescencia temprana o media, debido a neoplasias o infecciones broncopulmonares, pero raramente estos pacientes llegan a la vida adulta¹⁸. El retraso en el diagnóstico de AT puede comprometer el cuidado de los pacientes y otros miembros de la familia. El diagnóstico temprano alerta al médico ante la posible inmunodeficiencia y la necesidad de limitar la exposición a la luz UV y al diagnóstico radiográfico

co, así como a las vacunaciones²⁰. Obliga a dar consejo genético, ya que los padres tienen la posibilidad de tener otro hijo con AT, así mismo se pueden identificar los padres heterocigotos que tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer o las complicaciones de la terapia del mismo^{2,7, 24,30, 37}.

CONCLUSIONES

La paciente revisada en este hospital cuenta con el diagnóstico de AT, corroborada tanto por el cuadro clínico, así como por los estudios de laboratorio y gabinete. La importancia de haber presentado tal caso radica en que debemos conocer las diferentes formas de presentación de esta enfermedad tan poco frecuente, dado que el establecer el diagnóstico temprano nos ayudará a prevenir algunas complicaciones, evitar en lo posible estudios radiográficos que pueden ser perjudiciales, y aunque no existe un tratamiento específico para la misma, se debe informar de forma responsable a los familiares acerca de la evolución y pronóstico, y proporcionar consejo genético.

REFERENCIAS

1. Aicardi J. Ataxia-ocular motor apraxia: a syndrome mimicking ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol* 1988;24:497-502.
2. Amromin GD, Boder E, Teplitz R. Ataxia-telangiectasia with a 32-year survival. *J Neuropath Exp Neurol* 1979;38:621-43.
3. Baloh RW, Yee RD, Boder E. Eye movements in ataxia-telangiectasia. *Neurology* 1978;28:1099-104.
4. Bay JO, Grancho M, Pernin D, et al. No evidence for constitutional ATM mutation in breast/gastric cancer families. *Int J Oncol* 1998;12:1385-90.
5. Blevins LS Jr, Gebhart SS. Insulin-resistant diabetes mellitus in a black woman with ataxia-telangiectasia. *South Med J* 1996;89:619-21.
6. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia: a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics* 1985;21:526-54.
7. Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, Christensen JR, Lederman HM. Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. *Pediatrics* 1998;102:98-100.
8. Chen J, Birkholtz GG, Lindblom P, Rubio C, Lindblom A. The role of ataxia-telangiectasia heterozygotes in familial breast cancer. *Cancer Res* 1998;58:1376-9.
9. De Leon GA, Grover WD, Huff DS. Neuropathologic changes in ataxia telangiectasia. *Neurology* 1976;26:947-51.
10. Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, Concannon P, Ersoy F, Foroud T, Jaspers NG, Lange K. Localization of an ataxia telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 1988;336:577-80.

11. Gatti RA, Boder E, Vinters HV, Sparkes RS, Norman A, Lange K. Ataxia telangiectasia: an interdisciplinary approach to pathogenesis [review]. *Medicine* 1991;70:99-117.
12. Gilad S, Chessa L, Khosravi R, et al. Genotype-phenotype relationships in ataxia-telangiectasia and variants. *Am J Hum Genet* 1998;62:551-61.**
13. Hecht F, Hecht BK. Cancer in ataxia telangiectasia patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;46(1):9-19.
14. Kleijer WJ, Van der Kraan M, Los FJ, Jaspers NG. Prenatal diagnosis of ataxia-telangiectasia and Nijmegen Breakage syndrome by the assay of radioresistant DNA synthesis. *Int J Radiat Biol* 1994;66(Suppl):S167-74.
15. Kondo N, Inoue R, Nishimura S, Kasahara K, Kameyama T, Miwa Y, Lorenzo PR, Orii T. Defective calcium-dependent signal transduction in T lymphocytes of ataxia telangiectasia. *Scand J Immunol* 1993;38(1):45-8.
16. Kwast O, Ignatowicz R. Progressive peripheral neuron degeneration in ataxia-telangiectasia: an electrophysiological study in children. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:800-7.
17. Leuzzi V, Elli R, Antonelli A, Chessa L, Cardona F, Marucci L, Petrinelli P. Neurological and cytogenetic study in early-onset ataxia-telangiectasia patients. *Eur J Pediatr* 1993;152:609-12.
18. McConville CM, Stankovic T, Byrd PJ, McGuire GM, Yao QY, Lennox GG, Taylor MR. Mutations associated with variant phenotypes in ataxia-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 1996;59:320-30.
19. McFarlin DE, Struber W, Waldmann TA. Ataxia telangiectasia. *Medicine* 1972;51:281-314.
20. Pohl KR, Farley JD, Jan JE, Junker AK. Ataxia telangiectasia in a child with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Pediatr* 1992;121:405-7.
21. Reed WB, Epstein WL, Boder E, Sedgwick R. Cutaneous manifestations of ataxia-telangiectasia. *JAMA* 1966;195:746-53.
22. Rotman G, Shiloh Y. ATM: from gene to function (Review). *Human Molecular Genetics* 1998;7(10):1555-63.
23. Sardanelli F, Parodi RC, Ottonello C, Renzetti P, Saitta S, Lignana E, Mancardi GL. Cranial MRI in ataxia-telangiectasia. *Neuroradiology* 1995;37:77-82.
24. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268:1749-53.
25. Soares HD, Morgan JI, McKinnon PJ. Atm expression patterns suggest a contribution from the peripheral nervous system to the phenotype of ataxia-telangiectasia. *Neuroscience* 1998; 86(4):1045-54.
26. Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, et al. ATM mutations and phenotypes in ataxia-telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62:334-45.
27. Stoppa-Lyonnet D, Soulier J, Lauge A, et al. Inactivation of the ATM gene in T-cell prolymphocytic leukemias. *Blood* 1998;91:3920-6.
28. Swift M, Heim RA, Lench NJ. Genetic aspects of ataxia telangiectasia [review]. *Adv Neurol* 1993;61:115-25.**
29. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia telangiectasia in United States. *Am J Hum Genet* 1986;39:573-83.
30. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991;325:1831-6.
31. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia [review]. *Blood* 1996;87:423-38.
32. Uhrhammer N, Bay JO, Bignon YJ. Seventh International Workshop on Ataxia-Telangiectasia (Review). *Cancer Res* 1998;58(15):3480-5.
33. Vorechovsky I, Luo L, Lindblom A, Negrini M, Webster AD, Croce CM, Hammarstrom L. ATM mutations in cancer families. *Cancer Res* 1996;56:4130-3.
34. Waldman TA, McIntire KR. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia telangiectasia. *Lancet* 1972;2:1112-5.
35. Watanabe M, Sugai Y, Concannon P, Koenig M, Schmitt M, Sato M, Shizuka M. Familial spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy, peripheral neuropathy, and elevated level of serum creatine kinase, gamma-globulin, and alpha-fetoprotein. *Ann of Neurol* 1998;44(2):265-9.
36. Willems PJ, Van Roy BC, Kleijer WJ, Van der Kraan M, Martin JJ. Atypical clinical presentation of ataxia telangiectasia [review]. *Am J Med Genet* 1993;45:777-82.
37. Woods CG, Taylor AM. Ataxia telangiectasia in the British Isles: the clinical and laboratory features of 70 affected individuals. *Q J Med* 1992;82:169-79.