

# Ataxia-Telangiectasia: Dos casos en una familia

Carlos M. Guerra-Galicia, José A. Castro-García, Ildefonso Rodríguez-Leyva,  
Miguel A. Santos-Díaz Miguel, Carlos Alonso-Rivera

## RESUMEN

Presentamos los casos clínicos de dos hermanas con diagnóstico de síndrome de Ataxia-Telangiectasia (Síndrome de Louis-Barr), se expone una revisión de los conceptos actuales respecto a esta patología, los hallazgos clínicos descritos en la literatura y los procesos genéticos en los que interviene el gen ATM, regulador del ciclo celular. En ambos casos son evidentes las características clínicas y el curso de deterioro de las funciones cerebelosas de las pacientes. En la hermana mayor, el curso de la enfermedad es fatal.

Revista Mexicana de Neurociencia 2002; 3(1): 7-11

## ABSTRACT

We present the cases of two sisters clinically diagnosed with Ataxia-Telangiectasia Disease (Louis-Barr Syndrome). We expose a revision of the current concepts with respect to this pathology. The clinical findings described in the literature and the genetical processes in which the ATM gene, a cell cycle regulator, intervenes. In both cases, it is evident the clinical characteristics and the course of the deterioration of the cerebellar functions. The eldest sister suffers a fatal progression the disease.

Revista Mexicana de Neurociencia 2002; 3(1): 7-11

## 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, siendo su diagnóstico posible mediante pruebas definitivas, costosas y no siempre al alcance en nuestro medio.

Las heredo-ataxias se caracterizan por un patrón progresivo de ataxia, historia familiar y de inicio temprano, aunque existen enfermedades que pueden ser de inicio tardío.

La más común de las heredo-ataxias es la Ataxia de Friedreich (AF), enfermedad autosómica recesiva provocada por la mutación del gene que codifica la fraxatina, proteína mitocondrial involucrada en la homeostasis del hierro<sup>1</sup>; entre las infrecuentes está la enfermedad de Louis Barr.

En este artículo, presentamos el caso de dos hermanas atendidas en nuestra institución en quienes se diagnosticó Ataxia-Telangiectasia, enfermedad autosómica recesiva que ha recibido enorme atención por su relación con cáncer e inmunosupresión<sup>2</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO NO. 1.

Se trata de una familia del medio rural, los padres negaron consanguinidad entre ellos; dos hermanos vivos y sanos, dos hermanos muertos, el primogénito, por deshidratación secundaria a síndrome diarreico agudo hace 17 años y el tercero, por neumonía, hace 13 años. Negaron antecedentes de cáncer de mama, linfomas o leucemias así como la ocurrencia del síndrome atáxico en algún miembro de la familia (Fig. 1).

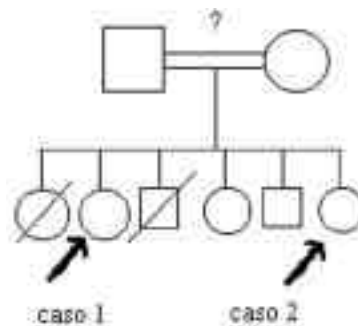
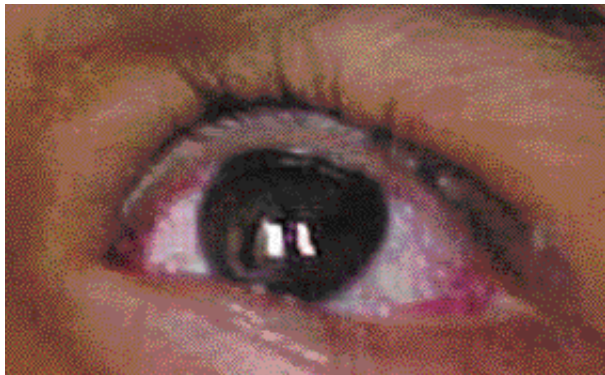


Fig. 1 Familiograma en donde se demuestra la relación entre las dos hermanas.

**PACIENTE 1:** Niña de 15 años, producto de la II gesta, que inició su padecimiento al año de edad, con ataxia y caídas frecuentes, posteriormente aparición de telangiectasias conjuntivales (Fig. 2). A la exploración física se encontró con desnutrición de tercer grado, tos productiva y talla baja. Afebril, con pulmones bien ventilados sin datos de patología pulmonar. Ausencia de menarquía y telarquía.

Funciones Cerebrales superiores (FCS) y Pares Craneales (PC) sin déficit. lenguaje cerebeloso. Fuerza 4/5 y Reflejo de Estiramiento Muscular (REM) + en cuatro extremidades, sin trastornos sensitivos o datos de irritación meníngea, con imposibilidad a la deambulacion por ataxia, dismetría, disdiadocoscinecia y laboratorio básico normal. Referencia Magnética con atrofia cerebelosa.

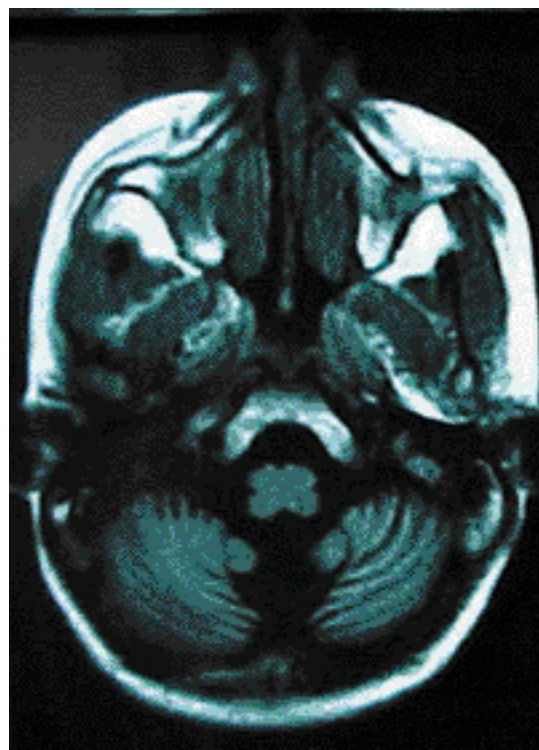


**Fig. 2.** Telangiectasias en conjuntiva bulbar de la primera paciente, quien tuvo una evolución menos agresiva que su hermana.

**PACIENTE 2:** Niña de 6 años, producto de la gesta VI, que inició su padecimiento a los 4 años, con marcha atáxica y caídas frecuentes, disminución de fuerza en los 4 extremidades e infecciones respiratorias de repetición. A su ingreso se encontro con telangiectasias conjuntivales bilaterales, máculas acrómicas en región posterolateral izquierda de cuello (Fig. 3) y tos productiva. Afebril, con campos pulmonares bien ventilados. FCS, PC, sensibilidad y sistema motor normales. Marcha atáxica y dismetría. Cuenta blanca con linfopenia y neutropenia. Imagen por resonancia magnética con atrofia cerebelosa incipiente (Fig. 4).



**Fig. 3** Vitiligo en paciente del sexo femenino de 6 años hermana de la paciente de la figura 1.



**Fig. 4** Imagen por resonancia magnética de la segunda paciente. Se muestra atrofia de ambos hemisferios cerebelosos.

#### COMENTARIO

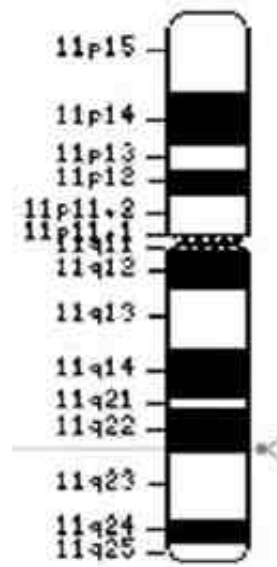
El síndrome de Ataxia-Telangiectasia (AT), también llamado síndrome de Louis-Barr, es una enfermedad autosómica recesiva, con por lo menos seis subgrupos de asignación, neurodegenerativa infrecuente (incidencia de 1:30,000 nacimientos), caracterizada clínicamente por ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias conjuntivales, infecciones pulmonares recurrentes, hipersensibilidad a la luz solar y que está asociada a inmunodeficiencia, anormalidades endocrinas y cutáneas, y predisposición a enfermedades malignas linfóreticulares<sup>3,4</sup>. Fue descrita por Syllaba y Henner en 1926, quienes reportaron tres adolescentes con coreoatetosis progresiva y telangiectasias oculares, pero no fue sino hasta 1964 que Martin reconoció su descripción clínica como ataxia-telangiectasia. Un segundo reporte en 1941 por Louis-Barr describió un joven con ataxia cerebelosa progresiva y telangiectasias cutáneas extensas el lo identificó el síndrome como una de las facomatosis. Después de otras descripciones, en 1958 el síndrome AT llegó a ser reconocido como una entidad distinta y desde entonces<sup>5</sup> han aparecido múltiples reportes en la literatura.

## ASPECTOS CLÍNICOS

Al igual que el Xeroderma pigmentoso y el síndrome de Cockayne, se considera secundaria a una alteración en la reparación del DNA. Los primeros síntomas aparecen durante la edad preescolar, con un síndrome atáxico-disquinético, en niños aparentemente normales. Los datos clínicos principian con el inicio de la marcha, la cual es torpe e inestable. A la edad de 4 ó 5 años, las extremidades se vuelven atáxicas, y se agregan coreoatetosis, gesticulaciones, y disartria. Los movimientos oculares se vuelven inestables, con apraxia para la mirada voluntaria (el paciente gira la cabeza pero no los ojos al intentar mirar hacia algún lado). Para la edad de 9 a 10 años, son evidentes el leve retraso intelectual y signos de polineuropatía. La fuerza muscular está poco afectada hasta los estadios finales de la enfermedad, pero los reflejos osteotendinosos desaparecen. Las telangiectasias son características (Fig. 1), raramente sangran, aparecen de los 3 a 5 años de edad, y son más evidentes en la parte externa de la conjuntiva bulbar, sobre los pabellones auriculares, zonas expuestas del cuello, en el puente nasal y sobre los pómulos dando un patrón de "alas de mariposa", y en los pliegues flexores de los antebrazos<sup>6</sup>. Las infecciones del tracto respiratorio alto son frecuentes en la AT. La bronquitis y la neumonía son infecciones recurrentes y progresan a enfermedades pulmonares crónicas con bronquiectasias, fibrosis pulmonar, y muerte. La mayoría de estas infecciones se asocian a virus y bacterias comunes. Patógenos oportunistas y micobacterias raramente afectan a estos pacientes. Las causas más frecuentes de muerte en adolescentes son bronquiectasias y neumonitis. La segunda causa de muerte son las neoplasias y de éstas el 85% son de origen hematológico, predominando los linfomas principalmente del tipo B. Las células leucémicas comúnmente contienen aberraciones cromosómicas, como translocaciones e inversiones, preferencialmente en los cromosomas 14q11 y 14q32. Otras enfermedades malignas que se presentan son: carcinomas, astrocitomas cerebelosa y leiomiomas precoces del útero. Se ha estudiado también el riesgo elevado para cáncer de mama, y se ha sugerido que hasta un 5% de las pacientes con este cáncer que murieron antes de los 45 años, pudieron ser portadoras heterocigotas de AT. Otros datos clínicos que acompañan a este síndrome son hipogonadismo e infantilismo sexual además de Diabetes Mellitus, la cual aparece durante la adolescencia tardía y al parecer es resistente a la terapia con insulina<sup>4</sup>. Vitiligo, manchas café con leche, disminución de la grasa subcutánea y encanecimiento prematuro, son datos que también se observan en esta enfermedad<sup>5</sup>. La AT es considerada

una inmunodeficiencia primaria, ya que los niveles de inmunoglobulinas (principalmente IgA) se encuentran reducidos, al igual que anticuerpos específicos. Existen también disminución de la inmunidad celular<sup>7</sup>.

Los cambios neuropatológicos más sobresalientes incluyen pérdida de células granulares, de Purkinje y en canasta de la corteza cerebelosa, así como neuronas de los núcleos cerebelosa. Las olivas inferiores del bulbo también tienen pérdida neuronal. Hay pérdida de las neuronas de los cuernos anteriores en la médula espinal y de las células ganglionares de la raíz dorsal asociada a desmielinización del cordón espi-



**Fig. 5** Cromosoma y locus (en rojo) para el gen de AT.

nal posterior<sup>8</sup>.

## ASPECTOS GENÉTICOS

Fue en 1988 que el gen responsable de la AT fue mapeado en el cromosoma 11<sup>9</sup>. Siete años después, el gen ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) fue clonado. Actualmente se sabe que el gen para esta enfermedad se encuentra en el locus 11q22-q23<sup>10,11</sup>(Fig. 5). Platzer y cols<sup>12</sup> secuenciaron las 150 kb del ADN genómico

(ADNg). Los diversos síntomas de AT reflejan el papel principal del ATM, el cual es inducir una serie de respuestas celulares al daño del ADN. Algunas de las señales dependientes del ATM se han visto en otras células. Un clon de ADN complementario de 5.9 kb codifica para una proteína que es similar a la vista en algunas células de mamíferos inferiores: Fosfatidil Inositol-3' kinasas, que están involucradas en señales mitogénicas de trasducción, recombinación meiotica, y control del ciclo celular<sup>13</sup>. Debido a que estos mecanismos están conservados en la evolución, deben ser centrales para la respuesta al daño del ADN. En modelos animales se ha encontrado que el gen ATM está relacionado con el desarrollo de la función neurológica, fertilidad y en la maduración de los gametos y linfocitos T<sup>14</sup>.

## MECANISMOS GENÉTICOS

Dos sitios en el ciclo celular son controlados por el gen ATM: la transición G1-S y la G2-M<sup>14</sup>, los cuales son importantes para la detección del ADN da-

ñado y para su reparación. Es por medio del gen ATM que p53 se activa en caso de ser necesario para detener la replicación celular, específicamente durante la transición G1-S; de esta manera el ADN es reparado y en caso de que el daño sea muy grave, la célula entra en apoptosis. La inducción de p53 no ocurre en células de pacientes con AT<sup>16</sup>, lo que pudiera explicar la alta tasa de enfermedades malignas que estos pacientes experimentan (Fig. 6). Utilizando dos vectores de recombinación en fibroblastos de pacientes con AT y células control, se ha encontrado que las tasas de recombinación intracromosomal son 30 a 200 veces más altas en fibroblastos de líneas celulares AT que en las normales. Un incremento en la tasa de recombinación es un componente de inestabilidad y rearrreglo genético, que contribuye al riesgo elevado para cáncer, desarrollo anormal y pérdida de células de Purkinje en el cerebelo. Además hay evidencia de que ocurren en AT translocaciones y otras aberraciones cromosómicas en linfocitos y fibroblastos, formación de micronúcleos en células epiteliales y pérdida de heterocigocidad en eritrocitos<sup>17</sup>. Por ejemplo, en las leucemias crónicas, la translocación t(14;14)(q11;q32), involucra al oncogen TCL1, el cual codifica para la subunidad alfa del receptor de antígenos de la célula T<sup>18-19</sup>; esta translocación se presenta debido a puntos de ruptura recurrentes en el genoma de AT.

Además de la inestabilidad cromosomal, las células de pacientes con AT tienen una vida media reducida, requerimientos más altos para factores de crecimiento séricos, defectos en el citoesqueleto, y

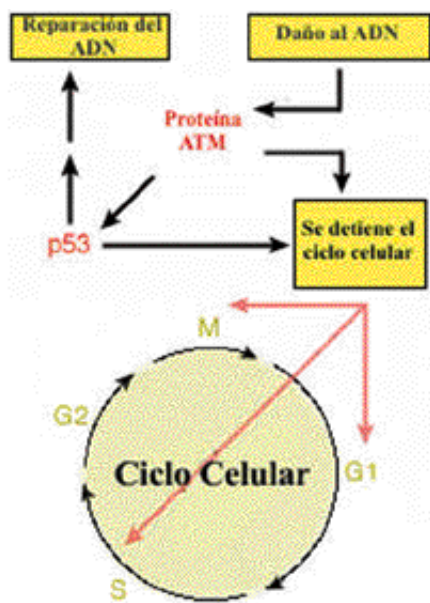
aumento en la sensibilidad a la radiación ionizante y a químicos radiomiméticos<sup>20</sup>. Se ha relacionado la mutación del gen TEL1, homólogo del ATM en hongos, con acortamiento de los telómeros<sup>21</sup>, lo que pudiera explicar los datos de envejecimiento prematuro que algunos pacientes presentan, y con la degeneración neuronal característica.

Los mecanismos por los cuales el ATM pudiera ocasionar inmunodeficiencia no han sido totalmente esclarecidos. Su función está también relacionada con la maduración de algunos tipos celulares como linfocitos T, y pudiera ser que la proteína de ATM sea necesaria para la función de ciertos tipos de células del sistema inmune. De esta manera la mutación de ATM afecta en forma y de manera cuantitativa al sistema inmune<sup>22</sup>.

## CONCLUSIÓN

Presentamos a dos hermanas con síndrome cerebeloso (ataxia, lenguaje escandido y dismetría), de inicio a edad temprana y con antecedente de infecciones respiratorias recurrentes. La hermana mayor mostró retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y datos de inmunodepresión por laboratorio. Destacaron en ambas las telangiectasias conjuntivales y males características, el curso progresivo de la enfermedad y la imagen por resonancia magnética de atrofia cortical cerebelosa, datos que hicieron muy sugestivo el diagnóstico de síndrome de Ataxia-Telangiectasia en estas pacientes. Posteriormente y ante la falta actual de opciones terapéuticas, se insistió en medidas preventivas para paciente inmunosuprimido, detección oportuna de cáncer en la familia y consejo por el servicio de genética de nuestro hospital.

Después de 75 años de la descripción original no se sabe aún lo suficiente de esta enfermedad. El advenimiento de las técnicas de clonación y experimentación con animales transgénicos han ayudado en los últimos años a entender los mecanismos por los que un solo gen, ATM, es capaz de crear un cuadro clínico. Este gen está representado en las formas más rudimentarias de la evolución, lo que nos hace suponer su gran importancia en los mecanismos básicos de regulación celular. Otros genes se han relacionado con la AT, pero ninguno tan importante como el ATM. En el presente artículo, hemos revisado las características clínicas de esta enfermedad y las hemos correlacionado con los mecanismos citogenéticos que han sido propuestos hasta ahora como causantes de las manifestaciones tan diversas que se presentan. El futuro nos permitirá encontrar las medidas suficientes de prevención, tratamiento y cura para esta enfermedad.



**Fig. 6** Mecanismo propuesto por el cual ATM regula el ciclo celular.

## REFERENCIAS

1. Paulson H, Ammache Z. Ataxia and hereditary disorders. *Neurol Clin Aug 2001*; 19(3): 759-82.
2. Meyn MS. Ataxia-telangiectasia, cancer and the pathobiology of the ATM gene. *Clin Genet 55*:289-304, 1999.
3. T. O. Crawford MD, A. S. Mandir MD, PhD, M. A. Lefton-Greif PhD, et al. Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia. *Neurology 2000*; Apr 11; 54(7): 1505-9.
4. Regueiro J PhD, Porras O MD, PhD, Lavin M MD, et al. Defects in DNA rearrangement and repair. *Immunol Allergy Clin North Am - 2000 Feb*; 20(1): 177-206
5. Goetz. *Textbook of Clinical Neurology*. 1st. Ed. W. B. Saunders co. pp. 624-626.
6. Adams R MA, MD, Victor MM MD, Ropper A. H. MD. *Principles of Neurology CD-ROM*. Mc Graw Hill V. 1.0 1998..
7. Goldman: *Cecil Textbook of Medicine*, 21st ed., W. B. Saunders Company, pp. 1439
8. Fauci, Braunwald, et al. *Harrison's Principles of Medicine*. 14th. Edition. Mc Graw Hill. Pp. 2367.
9. National Center for Biotechnology Investigation. [www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/ATM.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/ATM.html)
10. Gatti, R. A.; Berkel, I.; Boder, E.; Braedt, G, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature 336*: 577-580, 1988.
11. Locus Link. National Center for Biotechnology Information. [www.ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink/LocRpt.cgi?l=472](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink/LocRpt.cgi?l=472)
12. Platzer M, Rotman G, Bauer D, et al: Ataxia-telangiectasia locus: Analysis of 184 kb DNA provides evidence for mosaic genomic structure and complex transcriptional regulation of the ATM gene. *Genome Res 7*:592-605, 1997
13. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science 1995 Jun 23*:268(5218):1749-53
14. Barlow C, Hirotsune S, Paylor R, et al. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia. *Cell 1996 Jul 12*:86(1):159-71
15. Hartwell, L. Defects in a cell cycle checkpoint may be responsible for the genomic instability of cancer cells. *Cell 71*: 543-546, 1992.
16. Kastan, M. B.; Onyekwere, O.; Sidransky, et al. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res. 51*: 6304-6311, 1991.
17. Meyn, M. S. High spontaneous intrachromosomal recombination rates in ataxia-telangiectasia. *Science 260*: 1327-1330, 1993.
18. Croce, C. M.; Isobe, M.; Palumbo, A, et al. Gene for alpha-chain of human T-cell receptor: location on chromosome 14 region involved in T-cell neoplasms. *Science 227*: 1044-1047, 1985.
19. Stern, M.-H.; Zhang, F.; Griscelli, C, et al. Molecular characterization of different ataxia telangiectasia T-cell clones. I. A common breakpoint at the 14q11.2 band splits the T-cell receptor alpha-chain gene. *Hum. Genet. 78*: 33-36, 1988.
20. Pizzo, Poplack: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3rd ed. 1997 Lippincott-Raven Publishers. Pp. 590-591.
21. Greenwell P, Kronmal S, Porter S, et al. TEL1, a gene involved in controlling telomere length in *S. cerevisiae*, is homologous to the human ataxia telangiectasia gene. *Cell 1995*;82:823.
22. Regueiro J PhD, Porras O MD, PhD, Lavin M MD, et al, Op. Cit.4

