

COMUNICACIÓN DE CASOS

ATAXIA - TELANGIECTASIA CON INMUNODEFICIENCIA

Ataxia - telangiectasia with immunodeficiency

Silvina Sartori ¹, Alejandra Ulibarrie ², Andrés De La Peña ², María Lucila Andreoli. ³

¹ Dermatóloga Infantil, a cargo del Consultorio de Dermatología, Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe. Argentina.

² Dermatólogos, asistentes del Consultorio de Dermatología, Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe. Argentina.

³ Médica general y de familia, cursante de 3^{er} año del posgrado de Dermatología de la Asociación Argentina de Dermatología, Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Resumen

La ataxia-telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por la presencia de telangiectasias oculocutáneas, ataxia cerebelosa progresiva, inmunodeficiencia e infecciones recurrentes. Además, está relacionado con neoplasias del sistema retículo-endotelial y trastornos inmunológicos.

El objetivo de la presentación es destacar el papel del dermatólogo en este tipo de trastornos neurocutáneos, así como la importancia del seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: ataxia-telangiectasia; enfermedad neurocutánea; síndrome de Louis-Bar.

Comunicación de casos Ataxia - telangiectasia

Abstract

Ataxia telangiectasia is an autosomal recessive disorder characterized by oculocutaneous telangiectasia, progressive cerebellar ataxia, immunodeficiency, and recurrent infections. Besides, it is related to reticuloendothelial system neoplasms and immune disorders. The aim of this presentation is to emphasize the role of the Dermatologist in this type of neurocutaneous disorders and the importance of long-term follow up.

Key words: ataxia telangiectasia; Louis-Bar syndrome; neurocutaneous disease.

Contacto del autor: Silvina Sartori.

E-mail: silvinasartori3@yahoo.com.ar

Hipólito Irigoyen 3232, Santa Fe, Argentina, CP: 2000.

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Dermatol Pediatr Latinoam (En línea). 2018; 13 (2): pag: 52-65

Introducción

La ataxia-telangiectasia (AT) o síndrome de Louis-Bar es una enfermedad poco frecuente, de herencia autosómica recesiva, que fue descrita por primera vez por Syllaba y Henner en el año 1926.¹ Luego, en 1941, la neuróloga Denise Louis Bar fue la encargada de publicarlo, por lo que la entidad quedó asociada a su nombre.¹ En 1988 Gatti *et al.* identificaron la región cromosómica 11q 22-23 como la implicada en este síndrome.² En 1995 el grupo Silo encontró el gen mutado de la AT, conocido como ATM (ataxia telangiectasia mutada).¹

Comunicación de casos Ataxia - telangiectasia

La AT se caracteriza por desarrollar lesiones neurocutáneas e inmunodeficiencia, con compromiso de múltiples órganos y sistemas. Clínicamente se manifiesta con ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculocutáneas, retraso del crecimiento, envejecimiento prematuro, infecciones sinopulmonares recurrentes e hipersensibilidad a las radiaciones, más el riesgo aumentado de cáncer.¹

La enfermedad es progresiva con pronóstico desfavorable.

En este caso, el papel del Dermatólogo es fundamental en el reconocimiento de las manifestaciones típicas para facilitar el diagnóstico precoz, el tratamiento oportuno de las complicaciones y el asesoramiento genético.³

Caso clínico

Presentamos un varón de 16 años de edad, quien fue un recién nacido de término, con un peso adecuado para la edad gestacional y un esquema de vacunas completo. Durante la infancia presentó infección cutánea estafilocócica (8 meses de edad), gastroenteritis de repetición, 3 neumonías con componente obstructivo, retraso en la adquisición de la marcha (18 meses) y marcha atáxica y disimetría evidentes a los 3 años. Desde entonces, se encontraba en seguimiento por el servicio de Neurología, que fue el que constató la inestabilidad en la marcha y el aumento de la base de sustentación, dos hallazgos compatibles con ataxia cerebelosa y disimetría. Además, el paciente presentaba broncoespasmos recurrentes y bronquiectasias. Como antecedentes familiares, tuvo una hermana que falleció a los 13 años con diagnóstico de AT y enfermedad pulmonar crónica.

Comunicación de casos **Ataxia - telangiectasia**

A los 12 años se solicitó evaluación por dermatología por presentar múltiples manchas blancas en la cara, el cuello, las rodillas y el dorso, de comienzo insidioso. En el examen físico se encontraron telangiectasias oculares y auriculares bilaterales, máculas amelanóticas compatibles con vitiligo (en el rostro, el cuello y el dorso) y una mancha café con leche de menos de 5 cm de diámetro en la raíz del muslo izquierdo (Fotos 1 y 2).

En la evaluación oftalmológica se observó blefaritis mixta y vasos conjuntivales tortuosos y dilatados.

La valoración cardiológica fue normal y la resonancia magnética cerebral mostró signos de atrofia en la corteza cerebelosa, mientras que la tomografía computada de tórax evidenció múltiples bronquiectasias en el lóbulo inferior derecho y disminución volumétrica de la base de ese hemitórax. La radiografía de senos paranasales identificó un velamiento de ambos senos maxilares. Los resultados de laboratorio se resumen en la Tabla 1.

Comunicación de casos Ataxia - telangiectasia

TABLA 1. Hallazgos de laboratorio		Valores de referencia
Sideremia	26 mcg/dl	
Alfa-fetoproteína	73,5 ng/ml	15 ng/ml
Inmunoglobulina G	1.030	698-1560
Inmunoglobulina A	96	53-204
Inmunoglobulina M	38	31-179
Anticuerpos anti-toxoide tetánico	0,22 ul/ml	
Anticuerpos anti-neumococo	15 mg/l	> 113 mg/l
Posvacuna		
Poblaciones linfocitarias		
Linfocitos	3.000 céluas/mm ³	
CD3	29,6% (888)	
CD4	9,6% (288)	
CD8	17,3% (519)	
CD19	4,2% (126)	
CD16/56	63,7% (1.911)	

Con diagnóstico de AT se decidió comenzar un tratamiento con infusiones mensuales de gammaglobulina endovenosa de por vida (500-600 mg/kg), profilaxis antibiótica con trimetoprima-sulfametoxazol (4 mg/kg/d) y fisiokinesioterapia. Se realizaron controles anuales y un seguimiento multidisciplinario estricto.

A los 16 años de edad se constató un aumento progresivo de la ataxia, con severa inestabilidad en la marcha, disartria, apraxia y extensión de las máculas amelanóticas en el tórax anterior y alrededor de una cicatriz queloide, el cuello y la frente. Además, se había agregado una dermatitis seborreica con moderada descamación y eritema en el cuero cabelludo. (Fotos 3 y 4).

Comunicación de casos
Ataxia - telangiectasia



Foto 1: A) Telangiectasias bilaterales en la conjuntiva bulbar y B) máculas amelanóticas pequeñas en el área frontal.

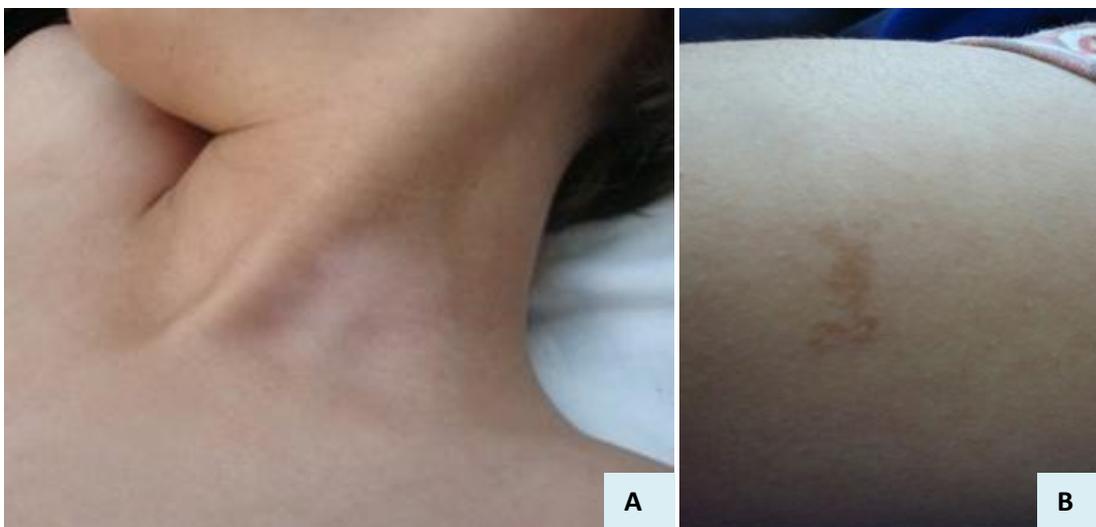


Foto 2: A) mácula amelanótica en la cara lateral izquierda del cuello y B) mácula café con leche en el muslo izquierdo.

Comunicación de casos
Ataxia - telangiectasia



Foto 3: Múltiples máculas amelanóticas en la frente, el cuello y telangiectasias conjuntivales bilaterales.



Figura 4. A) Tórax anterior con cicatriz queloide rodeada por una mácula amelanótica extensa y B) mácula amelanótica con signos de repigmentación perifolicular en la cara lateral izquierda del cuello.

Comunicación de casos Ataxia - telangiectasia

Comentario

La AT es una enfermedad genéticamente determinada, de herencia autosómica recesiva y penetrancia variable, que se caracteriza por neurodegeneración progresiva, inmunodeficiencia, anormalidades cutáneas, signos de envejecimiento prematuro de la piel y una alta incidencia de patología oncológica.³ Pertenece al grupo de enfermedades denominadas “síndromes de inestabilidad genómica”, con una incapacidad para detectar lesiones del ácido desoxirribonucleico (ADN), transmitir el mensaje o reparar el daño sufrido por este.

Es el resultado de mutaciones en el gen *ATM* que tiene un papel central en la activación de las respuestas de apoptosis y del ciclo celular en respuesta al daño del ADN.^{4,5}

La activación del *ATM* ocurre como respuesta a un daño externo por radiación ionizante y agentes radiomiméticos (bleomicina), así como ante roturas fisiológicas del ADN. Las anormalidades en este control, mediado por el *ATM*, producen un ADN dañado, acúmulo de roturas cromosómicas y muerte celular.

Estos fenómenos afectarían especialmente a los timocitos, los linfocitos B inmaduros, las células de Purkinje del sistema nervioso central y el endotelio vascular.^{1,4}

La incidencia de esta patología es de 1 por cada 40.000 nacidos vivos (homocigotas) y solo el 1% de la población general es portador de la mutación genética.

Comunicación de casos Ataxia - telangiectasia

En el caso de las portadoras, estas tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (por lo que las mamografías están contraindicadas), procesos hematológicos malignos y cardiopatía isquémica, con una reducción de la expectativa de vida de 8 años.^{4,6}

Los criterios diagnósticos de AT del grupo de Lederman del Ataxia-telangiectasia Clinical Center (Tabla 2).

TABLA. 2 Criterios diagnósticos de AT del grupo de Lederman

1. Hallazgos neurológicos característicos:

- a) marcha atáxica en los primeros 2-3 años de edad
- b) signos oculomotores y disartria
- c) trastornos asociados del movimiento, ataxia progresiva, hipomimia, trastornos de la deglución y neuropatía periférica.

2. Al menos uno de estos hallazgos:

- a) telangiectasia ocular
- b) nivel elevado en sangre de alfa-fetoproteína
- c) ruptura cromosómica espontánea o inducida por rayos X.¹

Comunicación de casos Ataxia - telangiectasia

Dentro de las manifestaciones neurológicas, se menciona la adquisición tardía de la marcha, la inestabilidad y la falta progresiva de coordinación de la cabeza y el tronco desde los 2 años, la apraxia de los movimientos oculares, el lenguaje disártrico, salivación, la coreoatetosis, las sacudidas mioclónicas y la disminución de los reflejos hasta arreflexia, con las funciones mentales conservadas.^{4,7} A menudo, los síntomas neurológicos anteceden a los cutáneos, por lo que es común que el diagnóstico se retrase. La única ataxia asociada a la elevación de la alfa-fetoproteína es la AT.¹

Las manifestaciones cutáneas descritas son múltiples y las más frecuentes son las telangiectasias oculocutáneas. Estas se observan a partir de los 2 años de edad, inicialmente en la conjuntiva bulbar cerca de los cantos oculares y posteriormente en los pabellones auriculares, la zona retroauricular, los párpados, el dorso nasal, el área antecubital, la poplítea, y el dorso de las manos y los pies.^{3,4} Pueden ser sutiles y parecer placas finas de petequias puntiformes.^{3,4} Otras manifestaciones cutáneas

Tabla 3.

Comunicación de casos Ataxia - telangiectasia

TABLA. 3 Otras manifestaciones cutáneas de AT

- En el 90% de los pacientes se observan cambios progéricos de la piel y faneras como canicie temprana, xerosis o pérdida del tejido subcutáneo.
- Durante la adolescencia la piel de la cara puede volverse atrófica y/o esclerótica, dando la apariencia de una máscara.
- Ocasionalmente, las orejas, los brazos y las manos pueden volverse escleroedematosos.
- Otros cambios pigmentarios son máculas café con leche, efélides múltiples, nevos melanocíticos y vitiligo.^{3,4}
- Se han descrito hipertrichosis de brazos y piernas, alopecia areata, verrugas múltiples, dermatitis seborreica, blefaritis asociada, dermatitis atópica, eccema numular, queratosis folicular, acantosis nigricans.^{1,4}
- Entre otros trastornos los granulomas cutáneos no infecciosos Persistentes.^{8,9,1}

Hasta el 80% de los pacientes presenta manifestaciones inmunológicas, producto de una inmunodeficiencia mixta que se desarrolla con infecciones bacterianas y virales sinopulmonares recurrentes, bronquiectasias e insuficiencia respiratoria asociada. Esta es la causa más frecuente de muerte en la niñez tardía o adolescencia temprana^{1,4,8}, seguida por los tumores. En lo que respecta a ellos, los más comunes suelen ser los linfomas - especialmente los de linfocitos B, linfomas no Hodgkin (40%) y linfomas de Hodgkin (10%) -, las leucemias (linfocítica crónica de linfocitos T) y los tumores sólidos en mayores de 20 años.

Comunicación de casos Ataxia - telangiectasia

Hasta un 75% de los pacientes con AT tiene un retraso en el crecimiento y trastornos endocrinológicos, como diabetes, agenesia ovárica e hipoplasia testicular.

Dentro de las alteraciones de laboratorio, encontramos: aumento de la alfa-fetoproteína, disminución o ausencia de IgA e IgE, IgG normal o disminuida, IgM normal o aumentada, linfocitopenia (CD3/CD4 con inversión de CD4/CD8), anemia moderada y elevación de leve a moderada de las enzimas hepáticas.^{3,5}

El tratamiento es de sostén con gammaglobulinas endovenosas a dosis de reemplazo, antibióticos y fisiokinesioterapia. Es importante, también, evitar la exposición solar y las radiaciones ionizantes.

De requerir transfusiones con hemoderivados, estas deben ser previamente filtradas e irradiadas (teniendo en cuenta la deficiencia absoluta de IgA), y los pacientes tienen que recibir antihistamínicos y/o corticoides antes.

Se sugiere un apoyo psicológico para los pacientes y sus familiares, así como un control periódico en busca de malignidades.⁴

La edad de fallecimiento es, generalmente, alrededor de los 20 años y casi todos los pacientes mueren antes de los 39 años.

El interés de este caso es destacar la importancia del trabajo multidisciplinario, dada la escasa frecuencia de esta patología y su desalentador pronóstico. También es esencial resaltar lo fundamental de un diagnóstico temprano, en particular para asesorar genéticamente y evitar desencadenantes, como estudios radiológicos innecesarios.¹⁰ El papel del dermatólogo, además, resulta esencial en este tipo de trastornos neurocutáneos y en su seguimiento a largo plazo.¹²

Comunicación de casos Ataxia - telangiectasia

Bibliografía

1. Delfino M, Bruzzone R, Rey A, Delfino A, Pirez MC. Ataxia-telangiectasia (síndrome de Louis-Bar). Arch Pediatr Urug. 2006; 77:154-8.
2. 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.
3. Greco MF, Cordisco MR. Telangiectasias y enfermedades vinculadas. En: Larralde M, Abad ME, Luna PC, eds. Dermatología pediátrica. 2ª ed. Ediciones Journal, Buenos Aires, Argentina; 2010:522-3.
4. Paller AS, Abrams M. inmunodeficiencias de origen genético. En: Wolf K, Goldsmith LA, Katz, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7^{ma} ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina; 2010:1348-72.
5. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Sánchez Segura M, Macías Abraham C. Aspectos diagnósticos, moleculares y terapéuticos de la ataxia telangiectasia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [en línea]. 2003; 19 (1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000100002&lng=es..
6. 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.

Comunicación de casos Ataxia - telangiectasia

7. Sahama I, Sinclair K, Fiori S, Doecke J, Pannek K, Reid L, et al. Motor pathway degeneration in young ataxia telangiectasia patients: a diffusion tractography study. *Neuroimage Clin.* 2015; 9:206-15.
8. Cohen LE, Tanner DJ, Schaefer HG, Levis WR. Common and uncommon cutaneous findings in patients with ataxia-telangiectasia. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10:431-8.
9. Cantarutti N, Alessia C, Angelino J, Chessa L, Callea F, El Hachem M, et al. Multi-drugs resistant acne rosacea in a child affected by ataxia-telangiectasia: successful treatment with isotretinoin. *Ital J Pediatr.* 2015; 41:23.
10. Abdulhag UN, Liebster D, Eisenstein EM, Berkun Y. Efficacy of rituximab in refractory cold agglutinin hemolytic anemia in a patient with ataxia-telangiectasia. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17:455-6.
11. Greenberger S, Berkun Y, Ben-Zeev B, Levi YB, Barziliai A, Nissenkorn A. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:932-6.
12. Seshachalam A, Cyriac S, Reddy N, Gnana ST. Ataxia telangiectasia: family management. *Indian J Hum Genet.* 2010; 16: 39-42.