



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“Características inmunológicas, dermatológicas
y neurológicas de pacientes con Ataxia-
telangiectasia diagnosticados en el INP”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ROSA ARCELIA CANO DE LA VEGA

TUTOR:

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

CIUDAD DE MÉXICO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE LA TESIS

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS, DERMATOLÓGICAS Y NEUROLÓGICAS DE
PACIENTES CON ATAXIA-TELANGIECTASIA DIAGNOSTICADOS EN EL INP

DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICAS

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA
TUTOR DE TESIS

RESUMEN

Introducción: La ataxia telangiectasia (A-T) es un síndrome neurodegenerativo, autosómico recesivo causado por la mutación del gen ATM (11q22.3-23.1). que participa en el reconocimiento y corrección de errores durante la replicación del ADN. Su mutación provoca disminución o ausencia de la proteína ATM, lo que genera la acumulación de ADN dañado en el cerebelo y esto desencadena la apoptosis causante de la atrofia cerebelosa que condiciona neurodegeneración y ataxia. Recientemente se ha reportado que los niveles residuales de la proteína ATM y su actividad pueden relacionarse con el fenotipo; por lo que la A-T es un trastorno muy complejo de afectación multisistémica. **Objetivo:** Describir las características inmunológicas, dermatológicas y neurológicas de pacientes con diagnóstico de A-T en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2013 al 01 de abril de 2023. **Materiales y método:** Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y analítico. Base de datos en SPSS, las características clínicas serán resumidas con porcentajes y gráficos de pastel para variables cualitativas nominales dicotómicas y con medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas. **Resultados y discusión:** el 33.3% de nuestros pacientes contaban con algún grado de consanguinidad; los varones representaron el 53.3%, podemos encontrar ataxia y telangiectasias en el 100% de nuestros pacientes, el retraso diagnóstico estuvo presente en un rango de 4 a 89 meses, la elevación de alfafetoproteína se halló en el 100%, el temblor de intención lo encontramos en el 80%, el nistagmos en un 66.7%, las alteraciones pigmentarias en el 80%, el conteo de leucocitos totales se encontraba conservado en más del 50% al momento del diagnóstico, la linfopenia fue mucho más prevalente hasta en un 60% de los pacientes, el rango de hospitalizaciones se encontró entre 1 y 8, la gran mayoría por procesos infecciosos con un rango que oscila entre 1 y 6 episodios por paciente, profilaxis antibiótica se inició al 60%, gammaglobulina sustitutiva al 73.3. La búsqueda de la expresión de proteína ATM se realizó en un paciente, y no nos permite realizar la correlación de Spearman con las características clínicas. La inmunoglobulina mayormente afectada fue la IgA además de la IgG, destaca la disminución de CD 19. La resonancia magnética se les realizó al 66.7% de los pacientes, todas cuentan con reporte oficial con descripción de atrofia cerebelosa. **Conclusión:** Es necesario conocer las características clínicas de los pacientes con Ataxia-Telangiectasia para poder reconocer oportunamente la posibilidad de este diagnóstico y referir al paciente al centro de referencia que lo confirme y le dé al paciente la oportunidad de iniciar el tratamiento con gammaglobulina sustitutiva y profilaxis antibiótica para mejorar su pronóstico infectológico y limitar la posibilidad de complicaciones.

Palabras clave: Ataxia-telangiectasia, diagnóstico oportuno, proteína ATM, ataxia, infecciones, telangiectasia.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	1
Definición	1
Antecedentes	1
Epidemiología	2
Defecto molecular	3
Función	4
Defecto anatómico	5
Cuadro clínico	6
Tratamiento	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
Pregunta de investigación	10
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	10
MATERIALES Y MÉTODOS	11
Descripción del estudio	11
Universo de estudio	11
Criterios de selección	11
Variables	12
Tamaño de la muestra	15
Tipo de muestreo	15
Análisis estadístico	15
CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
Cronograma de actividades	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIÓN	37
BIBLIOGRAFÍA	38
FIGURAS	42

- **MARCO TEÓRICO**

Definición

La ataxia telangiectasia (A-T) es un síndrome neurodegenerativo, autosómico recesivo causado por la mutación del gen ATM (11q22.3-23.1).¹ que participa en el reconocimiento y corrección de errores durante la replicación del ADN.² Su mutación provoca disminución o ausencia de la proteína ATM, lo que genera la acumulación de ADN dañado en el cerebelo y esto desencadena la apoptosis causante de la atrofia cerebelosa que condiciona neurodegeneración y ataxia.³

Recientemente se ha reportado que los niveles residuales de la proteína ATM y su actividad pueden relacionarse con el fenotipo;⁴ por lo que la A-T es un trastorno muy complejo de afectación multisistémica.¹ De igual manera se ha sugerido que el ambiente puede ser un factor que intervenga en el desarrollo cognitivo en estos pacientes.⁵

El cerebelo forma parte del sistema nervioso central (SNC) y cuenta con dos hemisferios unidos por el vermis.⁶ Morfológicamente se divide en tres lóbulos, mientras que funcionalmente lo hace en las regiones sensitivomotora primaria, sensitivomotora secundaria y la cognitivo y límbica.^{7, 8}

La función del cerebelo ha sido un tema de debate, aunque es bien conocido su papel como coprocesador del movimiento; recientemente se ha reconocido su papel en las funciones superiores cognitivas y emocionales como un centro asociativo.⁹ El rol que juega el cerebelo en la función cognitiva y afectiva tienen un soporte en los datos anatómicos, clínicos y funcionales de neuroimagen de pacientes con alguna alteración cerebelosa.⁷

El daño del cerebelo cognitivo y límbico da como resultado el síndrome cerebeloso cognitivo afectivo (SCCA).^{8,10} Lo cual refleja la disrupción de las interconexiones recíprocas entre el cerebelo y las áreas de asociación cerebral y las cortezas paralímbicas.⁸ Estudios recientes en pacientes con A-T han reportado un deterioro progresivo en la cognición espacial, en funciones ejecutivas y afectación en la regulación; las cuales son manifestaciones características del SCCA.¹¹

Antecedentes

La ataxia telangiectasia (A-T), o síndrome ATM es una enfermedad rara; la cual era anteriormente conocida como síndrome de Louis-Bar o Boder-Sedwick.^{12, 14} Pertenece a un grupo de enfermedades causadas por la reparación defectuosa de DNA; alteración que en la A-T resulta en neurodegeneración.^{1, 12} Es considerada la segunda causa más frecuente de Ataxia recesiva en la infancia después de la ataxia de Freidreich.^{12, 15} Es causado por la mutación del *gen ATM* ubicado en el cromosoma 11q22.3-23.1 codifica para la *proteína quinasa ATM*, la cual es la principal reguladora de la respuesta celular ante la ruptura de doble cadena en el ADN (DSBs).^{2, 12, 16} Se han descrito más de 400 mutaciones; las cuales generan la disminución o ausencia de la ATM.³

La primera descripción de la enfermedad fue realizada por el Dr. Ladislav Syllaba y el Dr. Kamil Henner en Francia en 1926, describieron a tres hermanos con coreoatetosis progresiva y telangiectasias oculares. El término A-T se utilizó para distinguirlo de las demás patologías que no presentaban la manifestación cutánea característica. Posteriormente la Dra. Elena Boder y el Dr. Robert P. Sedgewick en 1958, describieron ocho casos en donde destaca el patrón heredofamiliar y la susceptibilidad a infecciones sinopulmonares.⁴¹

El gen ATM reconoce y corrige los errores durante la replicación de DNA gracias a la activación de puntos de revisión celular que protegen a la célula ante cualquier daño y destruyen la célula cuando esta no puede ser reparada.² Las mutaciones del gen ATM provocan la disminución o ausencia de la proteína

ATM, lo que genera la acumulación del ADN dañado en el cerebelo y da como resultado la apoptosis causante de la neurodegeneración, atrofia cerebelosa y ataxia característica en estos pacientes.³

La actividad residual de la proteína ATM se ha asociado a un inicio tardío de la enfermedad, así como a un fenotipo neurológico y características sistémicas leves.¹⁷ Jackson y col. reportan que existe una progresión más lenta en el grupo de pacientes que tienen una actividad residual de quinasa contra los que no tienen actividad alguna de la proteína.¹⁷

La A-T se caracteriza por degeneración neuronal, ataxia cerebelar progresiva, telangiectasia oculocutánea, resistencia a la insulina, retraso del crecimiento, enfermedad cardiovascular, enfermedad sinopulmonar crónica, inmunodeficiencia primaria, aumento de la sensibilidad a la radiación ionizante y aumento en la incidencia de cáncer linfóide. Las alteraciones de laboratorio características son el aumento de niveles de alfa-feto proteína (AFP), inestabilidad cromosómica y radiosensibilidad.^{1, 14, 18} Actualmente no existe cura o algún tipo de tratamiento que detenga o retarde la progresión de esta enfermedad, por lo que solamente se puede brindar medidas de soporte a estos pacientes; a la fecha la prevención de manifestaciones tempranas de A-T no ha sido satisfactoria en estos pacientes.^{2,3}

Buscando en la literatura encontramos únicamente un estudio realizado en México en donde describieron el estado neurocognitivo y emocional de pacientes pediátricos con A-T, se trata de un estudio observacional, transversal y descriptivo que incluyó 9 pacientes de 6 a 14 años diagnosticados desde mayo de 2019 hasta mayo de 2021,⁴⁶ los resultados que reportaron son: 8 pacientes con deterioro del funcionamiento ejecutivo, 6 con ansiedad y depresión, 8 con dislalia y deficiencia en la articulación de las palabras, 7 usaban silla de ruedas, todos presentaron algún tipo de distorsión en el desempeño de las habilidades perceptivas visuales, todos presentaron ataxia, todos presentaron síntomas compatibles con síndrome cerebeloso cognitivo afectivo.⁴⁶

Encontramos una revisión sistemática en donde realizaron la búsqueda de datos en PubMed, Ovid SP (MEDLINE) desde 1946 hasta el presente, OVID EMBASE desde 1980 hasta el presente, colección central de Web of Science, Elsevier Scopus y Cochrane Library el criterio de búsqueda fue cualquier aspecto de la A-T mencionado en estudios en humanos,⁴⁷ los resultados que describieron las características de los pacientes fueron los siguientes: el síntoma de presentación más común fue la marcha anormal (1160 casos; 188 estudios), seguido de infecciones recurrentes en la ataxia-telangiectasia clásica y trastornos del movimiento en la ataxia-telangiectasia variante. 687 casos reportaron 752 causas de muerte entre las cuales la malignidad fue la causa reportada con mayor frecuencia. Lo más relevante encontrado en sus conclusiones fue el predominio de informes de casos y series de casos que realmente demuestran la falta de evidencia sólida para determinar la historia natural de la A-T.⁴⁷

Epidemiología

La prevalencia se estima que es de <1-9/100,000; mientras que tiene una incidencia de 1-3 por 40,000-100,000 nacimientos.⁴² Exceptuando a las poblaciones consanguíneas, los individuos se afectan por igual independientemente de la raza y/o etnia; y presenta una distribución igual en hombres y mujeres.^{12, 14}

En la base de datos de LASID (Latin American Society for Immunodeficiencies) se encuentran registrados 385 casos hasta el mes de febrero 2023.

La frecuencia de heterocigosidad del alelo ATM es del 1,4 al 2% de la población general. La deficiencia de ATM es una inmunodeficiencia monogénica común con 2514 pacientes reportados a nivel mundial. La variante más frecuentemente reportada en pacientes es p.Glu522Ilefs*43.⁴²

Los pacientes fallecen típicamente durante la adolescencia, en general por infección broncopulmonar, tumores del tejido linforreticular o por la combinación de ambos; la edad media de muerte es 20 años.^{14,19}

Defecto molecular

El gen mutado responsable de la A-T se conoce como gen A-T, está localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q22.3-23.1), y contiene 66 exones. La mutación se denomina mutación ataxia-telangiectasia (ATM).^{1,14,18}

Este gen codifica para una proteína llamada de igual manera ATM, la cual es una proteína quinasa de 350 KDa dependiente de DNA, la cual tiene una multitud de sustratos.^{1, 14}

La expresión de ATM no tiene una distribución uniforme en el cerebro humano durante su desarrollo, ésta difiere dependiendo de la localización y la edad. Durante el período prenatal y postnatal tardío la expresión de la proteína ATM es alta en las células de Purkinje y en las células granulares de la corteza cerebelosa; a los seis meses alcanza un nivel estable, seguido de un aumento de la expresión en las neuronas corticales y del lóbulo frontal.⁵

Esta cronología sugiere una relación entre la alta expresión de ATM en el cerebelo durante la infancia temprana y los síntomas motores cerebelosos y cognitivos; y con la mayor expresión fronto-estrial de ATM en la infancia tardía y los síntomas motores y cognitivos extracerebelosos.⁵

La ATM pertenece a la familia de las quinasas relacionadas a fosfatidilinositol 3-quinasa (PIKK), las cuales funcionan comúnmente como quinasa serina/treonina y comparten tres regiones: un dominio quinasa, un dominio FAT y un dominio terminal C (FATC).¹ Los miembros de la familia PIKK juegan un papel importante en la homeostasis celular y se han localizado en varias membranas celulares.¹ ATM fosforila sus sustratos en los residuos de serina o treonina que están seguidos de glutamina (SQ/TQ).¹

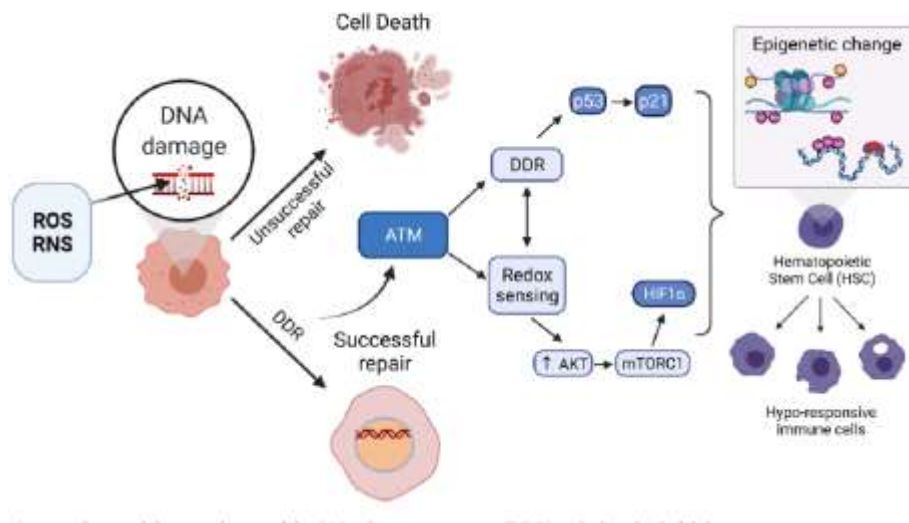


Figura 1. La regulación positiva exitosa de la respuesta al daño del ADN (DDR), incluidas las respuestas de reparación de alta fidelidad, activa ATM.

Función

La ATM está involucrada en varias funciones celulares, incluyendo el control del ciclo celular, la apoptosis, la respuesta al daño del ADN, el estrés oxidativo y el metabolismo mitocondrial.¹² Se localiza

predominantemente en el núcleo en las células proliferantes (mitóticas), y en el citoplasma de las células postmitóticas como son las neuronales diferenciadas, las cuales mantienen un metabolismo basal.^{1, 14, 20}

Estudios recientes han contribuido a dilucidar la función de la ATM en el citoplasma, donde puede actuar como un importante sensor de estrés oxidativo y regular las defensas contra el estrés redox, pero su mecanismo no se ha esclarecido del todo.^{1, 20} En las neuronas la fracción de ATM del citoplasma se relaciona con el tráfico de vesículas implicadas en la actividad neuronal.¹²

Se ha asociado con otros organelos que incluyen a mitocondrias y peroxisomas, estas dos son fuentes de especies reactivas de oxígeno (ROS), y se han relacionado con enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento.¹ Se sabe que la ATM regula la biogénesis mitocondrial y el contenido de ADN y puede conducir a la disfunción mitocondrial cuando está ausente.²⁰

La ATM también está asociada con las vesículas sinápticas y tiene un papel en la regulación de la homeostasis celular y la autofagia. Los papeles citoplasmáticos de la ATM proporcionan una nueva perspectiva sobre el proceso neurodegenerativo en A-T.¹

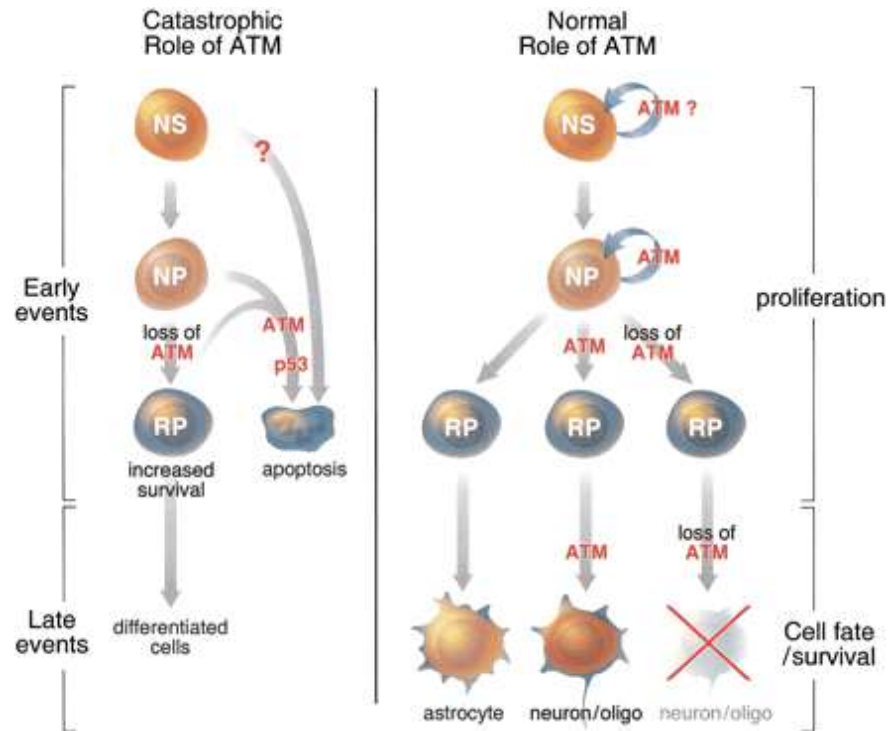
Se sabe que la ATM está implicada en la transducción de señales mitogénicas, la recombinación meiótica y el control del ciclo celular,¹⁴ al encargarse de censurar las roturas de la doble cadena del ADN (DSB) y envía señales a los puntos de control del ciclo celular y a la maquinaria encargada de la reparación del ADN; fosforila diversos sustratos los cuales activan vías de señalización celular.^{1, 14}

Las radiaciones ionizantes y los químicos radiomiméticos ocasionan rupturas en el cromosoma y en la cromátida. Estos puntos de ruptura se distribuyen aleatoriamente; sin embargo, los reordenamientos cromosómicos no aleatorios afectan selectivamente a los cromosomas 7 y 14, en los sitios relacionados con los receptores de las células T y la codificación de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas y con el desarrollo de neoplasias hematológicas. Estas alteraciones pueden ser la causa de las infecciones y neoplasias frecuentes.¹⁴

La ATM juega un papel fundamental en la respuesta al daño del DNA, controlando la estabilidad del genoma y posee un papel de gen supresor de tumores. Además de responder al daño del DNA, es el modulador principal de la respuesta oxidativa al estrés y de la homeostasis mitocondrial. A su vez, regula la autofagia, hipoxia y supervivencia de las células madre cancerosas. En los pacientes con A-T, ante la pérdida de la homeostasis oxidativa, las mitocondrias aparecen edematizadas con estructura alterada, con sobreproducción de sustancias reactivas de oxígeno, conectando esto con la resistencia a la insulina, el envejecimiento prematuro y la neurodegeneración.¹⁴ La ATM regula varios procesos que promueven el restablecimiento de la homeostasis oxidativa incluyendo ajuste de niveles de glutatión, activación de la vía de las pentosas, regulación de la masa mitocondrial y remoción de peroxisomas vía autofagia.²⁰ El sistema de autofagia regula de forma fina los procesos catabólicos responsables de la remoción selectiva de componentes citoplasmáticos (proteínas, agregados, organelos) apropiadamente dirigidos por modificaciones post-traslacionales. La autofagia basal fisiológicamente ocurre para asegurar el recambio de proteínas y mantener la homeostasis intracelular. Más aún, el sistema de autofagia se activa por estrés oxidativo disparado por estresores exógenos y endógenos. Se ha demostrado claramente que ATM sostiene la vía autofágica al inhibir el complejo regulador negativo mTOR.^{1, 14}

Figura 2. Comparación de la función ATM en contextos fisiológicos normales y catastróficos.

Células madre neurales (NS), progenitores neurales (NP) y precursores de linaje restringido (RP)



Defecto anatómico

Los mecanismos que se han propuesto para explicar la neurodegeneración en A-T son: alteración en la respuesta y/o reparación del DNA dañado; respuesta alterada al estrés oxidativo; disfunción mitocondrial; defectos en la función neuronal (por el fallo en la regulación del ciclo celular, desregulación sináptica o de vesículas y alteración epigenética); defectos en la vasculatura cerebral y alteración de la renovación cerebral.¹² Las vías neuronales exactas relacionadas en la A-T y el mecanismo de la neurodegeneración son todavía en gran medida desconocidas.¹

Patológicamente se ha reportado atrofia cerebelosa grave con atrofia menos pronunciada de los núcleos dentados y de las olivas inferiores, degeneración de la columna dorsal y atrofia muscular neurogénica. En autopsias se ha reportado timo hipoplásico y carencia de los corpúsculos de Hassall.⁴

Desde un punto de vista anatomopatológico la A-T es un trastorno cerebeloso con deterioro de las células granulares y de Purkinje.²¹ La atrofia cerebelosa particularmente en el vermis comienza en la infancia temprana y va progresando con la edad.^{1,22}

Estudios neuropatológicos han mostrado que, aunque la A-T inicia como una atrofia selectiva del cerebelo posteriormente presenta degeneración extracerebelosa o cerebrocerebelosa relacionada con la progresión y duración de la enfermedad. La gravedad de los hallazgos patológicos está ligada al tiempo de evolución.^{5,21}

La neurodegeneración es uno de los aspectos más debilitantes que los pacientes con A-T enfrentan, ya que presentan atrofia de la corteza cerebelar, principalmente en el vermis. La degeneración cerebelar progresiva se caracteriza por la pérdida gradual de las células de Purkinje y/o una localización ectópica de éstas. Las células granulares presentan un daño funcional menos extenso; lo que resulta en el adelgazamiento de la capa molecular.^{1, 12} En estadios tempranos podemos encontrar atrofia microscópica de la corteza cerebelosa con pérdida de células granulares.^{1, 5}

Esta degeneración neuronal en el sistema nervioso podría estar relacionada con la pérdida de la capacidad antioxidante y el aumento del daño oxidativo que se va acumulando con la edad.²¹

El núcleo dentado muestra pérdida de neuronas que se cree refleja los cambios corticales del cerebelo;⁵ también existe atrofia de la oliva, pérdida neuronal en la sustancia nigricans y núcleos oculomotores; atrofia de médula espinal, tronco encefálico y cambios degenerativos en las neuronas motoras.^{1,16}

En pacientes con A-T la técnica de neuroimagen predilecta es la resonancia magnética (RM), debido a que presenta un contraste superior de los tejidos y porque no se expone al paciente a una radiación ionizante.²³ La RM cerebral muestra atrofia cerebelosa difusa, predominantemente en el vermis y en los hemisferios cerebelosos.^{5, 12,16}

Durante los primeros años de vida de estos pacientes las imágenes obtenidas son en su mayoría normales, pero conforme avanza la enfermedad se puede observar atrofia cerebelosa progresiva, difusa.²⁴ La degeneración difusa o atrofia del vermis cerebeloso es un hallazgo constante; son visibles por RM desde los 7 u 8 años de edad y resultan de la pérdida celular;²²⁻²⁴ el cerebro supratentorial tiende a ser normal.²³

Los estudios de RM en pacientes jóvenes describen cambios degenerativos en la sustancia blanca de los tractos cortico motores que se extienden al cerebelo; en pacientes mayores se ha demostrado anomalías en áreas cerebrales supratentoriales como depósitos de hemosiderina y telangiectasia de vasos cerebrales profundos en la sustancia blanca del cerebro.^{5, 24}

En pacientes entre la segunda y tercera década de la vida se han descrito dos patrones de anomalías en la sustancia blanca cerebral: el primero son focos múltiples hipointensos en T1 y T2 que sugieren presencia de hemosiderina y se relacionan con trombosis y fugas vasculares asociadas a las telangiectasias capilares. El segundo patrón es una hiperintensidad en T2/FLAIR que semeja una leucodistrofia.^{22, 23}

Estudios recientes que utilizan morfometría basados en Voxel aplicada a datos estructurales de la RM han reportado una reducción del volumen cortical en la región motora cerebral en pacientes con A-T.¹⁹ En el tallo y la médula espinal se observa atrofia de los núcleos dentados y olivares; pérdida neuronal en la sustancia negra y el núcleo oculomotor; atrofia de la médula espinal; y cambios degenerativos en las neuronas motoras de la columna vertebral, la raíz dorsal y las neuronas motoras simpáticas.¹

Cuadro clínico

El término síndrome ATM ha sido acuñado para describir la enfermedad como un trastorno neurodegenerativo con implicación multisistémica.¹ La A-T es un trastorno muy complejo con una gama de presentaciones clínicas que dependen de la cantidad de actividad residual de la cinasa ATM.¹

Neurológico.

Los síntomas neurológicos en la A-T se explican por la eliminación sistemática de poblaciones celulares específicas secundaria a la deficiencia de la proteína ATM, que se expresan como una atrofia cerebelosa progresiva; la cual se acompaña de destrucción de los ganglios basales, desmielinización de las columnas posteriores y pérdida de neuronas en el asta anterior del cordón espinal.⁵

Los signos neurológicos clásicos incluyen la ataxia cerebelosa progresiva, apraxia oculomotora y disfunción cognitiva. En pacientes pediátricos las manifestaciones más comunes son ataxia acompañada de coreoatetosis y apraxia oculomotora; mientras que en adultos se han descrito diferentes trastornos del movimiento (corea, distonía, mioclonía, parkinsonismo, temblores posturales de reposo y cinético).¹²

Al nacimiento los pacientes parecen tener un desarrollo normal, pero generalmente cuando comienzan a caminar se hace evidente una alteración motora en la fluidez de la marcha, la ataxia es la manifestación clínica más temprana, a los 5 años de edad la ataxia progresa y se vuelve limitante.^{1, 14}

Entre los 10 y 15 años de edad, la progresión de la ataxia y la hipotonía concomitante propician caídas y hace que los pacientes requieran usar de silla de ruedas. Estas alteraciones motoras se pueden confundir con corea o atetosis, simulando así una parálisis cerebral.^{4, 14}

La mayoría de los pacientes desarrollan síntomas cerebelares durante su evolución, se ha reportado que hasta un 96% de los pacientes desarrolla ataxia cerebelosa en algún momento del curso de la enfermedad.⁴ Los movimientos anormales de las extremidades superiores indican deterioro cerebeloso y compromiso de la red entre el cerebelo y los ganglios basales.¹ La ataxia cerebelosa se ha asociado con disartria, corea, disfunción cognitiva y anomalías oculomotoras (apraxia y nistagmus).¹²

En la A-T los movimientos espasmódicos son comunes, aunque su naturaleza ha sido difícil de determinar, ya que pocos estudios incluyen evaluaciones electrofisiológicas. Estos movimientos espasmódicos pueden ser una mioclonía verdadera, distonía espasmódica, temblor o corea.⁴

La distonía aparece en la segunda y tercera década de la vida y se vuelve incapacitante.⁴ Se han descrito varios tipos: los que incluyen distonía focal (cervical, oro mandibular), segmentaria (miembros superiores frecuentemente) y generalizada. Pueden presentarse también mioclonías solas o combinadas con distonía, diversas formas de temblores asociadas a disfunción cerebelar, distonía o parkinsonismo. El Parkinsonismo es una característica frecuente, consiste en bradicinesia y rigidez. Inicialmente es leve y se vuelve más prominente en la segunda a tercera década de la vida. La bradicinesia afecta la función motora apendicular y la comunicación.^{4, 12}

La disfunción oculomotora es un rasgo cardinal, que raramente se presenta como un rasgo inicial. La apraxia oculomotora es un déficit en la iniciación y guía de las sacadas hacia los objetivos visuales.⁴

La disartria se caracteriza por la falta de pronunciación y la incapacidad de completar oraciones completas o por un habla disfónica débil y se manifiesta más tardíamente.⁴

Oftalmología

Como el nombre de la enfermedad lo dice, una de las manifestaciones características de la enfermedad es la presencia de telangiectasias. Las telangiectasias son pequeños vasos dilatados cercanos a la superficie de la piel o de membranas cutáneas, también llamadas "arañas".¹²

Las telangiectasias oculares son una sutil red sinuosa de vasos sanguíneos aberrantes presentes en la superficie de la esclera lateral que se consideran un sello distintivo de la A-T que aparecen entre los 3-8 años de edad.^{4, 14, 24} Habitualmente inician en la conjuntiva bulbar expuesta pero también se pueden observar en la conjuntiva inter palpebral, medial y lateral al limbo.

Las telangiectasias tienen un papel para el diagnóstico ya que su ausencia dificulta, más no excluye el diagnóstico de A-T y están relacionadas con el pronóstico ya que su presencia se asocia a la ausencia de actividad de ATM.²⁵ Estas no afectan la visión y van aumentando con la edad en áreas expuestas al sol.^{24, 25}

El control de los movimientos oculares y la fijación de la mirada están comprometidos y afectan las funciones oculares que requieren movimientos precisos y rápidos de los ojos de un punto a otro como leer.²⁴

Dermatología

Las telangiectasias cutáneas son menos frecuentes que las oculares, siendo más evidentes en forma inicial en los pabellones auriculares a nivel de la fosa escafoide y el antihélix, las superficies malares de la cara, el puente nasal y la región periorbitaria. Conforme avanza la edad, las telangiectasias se pueden observar en el cuello, los hombros, el dorso de las manos y pies, los huecos antecubitales y las fosas poplíteas.⁴ Las telangiectasias tienen un aspecto reticulado, son de color rojo o eritemato-violáceo y no se asocian con otros datos de fotosensibilidad o daño solar – léntigos, atrofia o queratosis actínicas -. También se han descrito en el paladar duro y blando, por trauma repetido a las membranas mucosas.³⁸

Además, los pacientes con A-T pueden tener otras manifestaciones dermatológicas dentro de las que se incluyen: alteraciones pigmentarias, erupciones pápulo-escamosas, poiquilodermia, poliosis y encanecimiento, acantosis nigricans, hirsutismo y la presencia de granulomas cutáneos.⁴

Las alteraciones pigmentarias incluyen principalmente a las manchas café con leche, las manchas hipopigmentadas y los nevos melanocíticos – mayores a 5 mm - en el 84%, 44% y 38%, respectivamente.³⁸

Por otro lado, en las descripciones más antiguas, se menciona la presencia de dermatitis seborreica y dermatitis atópica como manifestaciones cutáneas frecuentes en los pacientes con A-T.³⁸ Los hallazgos de la dermatitis seborreica corresponden a una erupción papuloescamosa, levemente eritematosa, en párpados, mejillas y alrededor de nariz y boca. En tanto que la dermatitis atópica se puede presentar con criterios menores como piel seca y queratosis pilar, en forma clásica o en su variedad numular.³⁸

La poiquilodermia (presencia de hipo e hiperpigmentación, telangiectasias y atrofia), la poliosis y el encanecimiento han sido referidos también por algunos autores.³⁸

Finalmente, como en otras inmunodeficiencias primarias, los pacientes con A-T pueden cursar con la presencia de granulomas cutáneos. Estos granulomas cutáneos se observan con más frecuencia en pacientes con inmunodeficiencias primarias con defectos en la reparación del ADN como la A-T, y recientemente se ha reconocido su relación con la persistencia prolongada del virus de la rubéola. La gravedad de los granulomas es variable e incluye desde lesiones superficiales hasta lesiones ulcerativas profundas con destrucción tisular.^{4, 38}

Inmunológico

Aproximadamente el 70% de los pacientes con A-T presentan una inmunodeficiencia, la cual afecta tanto la inmunidad humoral como la celular. Estas alteraciones son variables, pero se manifiestan como infecciones sinopulmonares recurrentes. Algunos de los pacientes requieren profilaxis con antibióticos y/o gammaglobulina.¹⁴

Las alteraciones más comunes son los niveles bajos de una o más clases de inmunoglobulinas o de subclases de IgG; una disminución en la cuenta de linfocitos (especialmente linfocitos T) en sangre, falla de la respuesta de anticuerpos específicos contra vacunas o infecciones, linfopenia e hipoplasia del timo; inclusive se ha reportado niveles elevados de IgM con deficiencia de IgG y/o IgA en un pequeño porcentaje.^{2, 3, 14, 24}

Otros

Los pacientes presentan un aumento en la incidencia de cáncer (>25% de riesgo de por vida).¹⁴ En los menores de 20 años los tipos de neoplasia más comunes son los linfomas (linfoma no-Hodgkin) y las leucemias, mientras que los adultos son más susceptibles a presentar tumores linfoides y tumores sólidos (mama y tracto gastrointestinal).^{3,24}

Los pacientes cursan con alteraciones endócrinas primarias que se asocian a retraso en el crecimiento, retraso en el inicio de la pubertad y resistencia a la insulina que se relacionan con diabetes mellitus tipo 2 e infertilidad asociada a atrofia gonadal.^{1,3}

Durante la niñez la cognición parece no afectarse. Sin embargo la comunicación, lectura y movilidad se van afectando con la edad de manera drástica, generando un impacto en su desarrollo.²⁶

Levy y cols. reportaron un leve deterioro cognitivo en las primeras etapas de A-T, y deficiencia intelectual leve en más del 50% de los pacientes. Las pruebas neurocognitivas formales se ven obstaculizadas por los déficits motores y de comunicación, y los estudios que incluyen pacientes mayores no abarcan esta área. Los dominios que se han visto afectados son la atención, la memoria no verbal, la fluidez de las palabras, y la afectación de la función intelectual global varía de leve a moderado. Esta discapacidad intelectual rara vez es una fuente de discapacidad importante y las características motoras predominan.⁴

Hoche y cols., reportaron en 2018 que los pacientes con A-T presentan un deterioro progresivo en la cognición espacial, en funciones ejecutivas y afectación en la regulación incluyendo un déficit en la cognición social; y un deterioro de menor grado en el procesamiento del lenguaje. Estas manifestaciones son características del síndrome cerebeloso cognitivo afectivo.¹¹ Estudiaron a 22 pacientes en 2014 con A-T y reportaron una fuerte correlación entre la progresión de la ataxia y el aumento de edad; también reportaron alteraciones en el estado de alerta, atención sostenida y dividida - la atención dividida muestra un mayor déficit de los estímulos auditivos que de los visuales- déficits severos en el razonamiento y el cálculo abstractos verbales; deficiencias de la memoria de trabajo verbal; dificultades de razonamiento visoespacial; disfunción ejecutiva; deficiencias en las habilidades del lenguaje receptivo y cambios afectivos.⁵

En el análisis de este estudio refirieron al ambiente como un factor relacionado con el desarrollo cognitivo de estos pacientes. Reportaron un rendimiento cognitivo significativamente mejor en los niños que asistían a escuelas normales que en los que asistían a escuelas con atención especial; argumentan que los pacientes en escuelas normales están expuestos a estímulos ambientales más complejos y enriquecedores, que contribuyen al mantenimiento y progresión de áreas cognitivas y neuropsiquiátricas dando como resultado un puntaje de coeficiente intelectual mayor.⁵

La A-T brinda un ejemplo de la interrupción de las interacciones cerebro-cerebelosas y de la neuropatología cerebelosa. Los déficits cognitivos en los pacientes en la etapa cerebelosa reflejan la alteración de las conexiones anatómicas recíprocas que unen las áreas de asociación cerebral y regiones paralímbicas con el cerebelo.⁵

La alteración de laboratorio más constante es la elevación sérica de los niveles de Alfa-fetoproteína (AFP) en niños mayores de 8 años. El nivel de elevación no necesariamente se eleva con el tiempo ni se correlaciona con la severidad de la enfermedad.¹⁴ También se ha reportado un envejecimiento temprano.¹

Los portadores heterocigotos tienen un aumento significativo del riesgo para desarrollar cáncer y enfermedad isquémica cardíaca en un 1.4-2%; y presentan una sensibilidad aumentada a la radiación ionizante, reparación defectuosa del DNA, y anomalías cromosómicas frecuentes.^{14,20}

Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento específico capaz de lentificar o detener la progresión de las alteraciones neurológicas en los pacientes con A-T.^{12,1}

- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La ataxia-telangiectasia (A-T) es un raro trastorno neurodegenerativo progresivo con tendencia a presentar neoplasias malignas e inmunodeficiencia, en la cual no existe aún tratamiento, el pronóstico a largo plazo de los pacientes con este diagnóstico es muy pobre por lo que consideramos que debe estudiarse el beneficio de un diagnóstico temprano el cual se realiza con poca frecuencia dado el poco conocimiento que se tiene de esta patología, existen pocas cifras en nuestro país que nos orienten hacia su epidemiología, consideramos que debemos comenzar por conocer las características clínicas e inmunológicas de los niños con este síndrome para poder identificarlos adecuadamente, iniciando por los pacientes que ya cuentan con diagnóstico en nuestro Instituto.

- **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características inmunológicas, dermatológicas y neurológicas de pacientes que ya cuentan con diagnóstico de A-T en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2013 al 01 de abril de 2023?

- **JUSTIFICACIÓN**

La A-T es hasta el momento una enfermedad irreversible, altamente incapacitante y mortal para la que no existen tratamientos eficaces. Por ser una enfermedad de baja prevalencia, es poco el conocimiento que se tiene registrado en nuestro país acerca de las características de estos pacientes para realizar un diagnóstico lo más oportuno posible, consideramos que evaluar a los pacientes con A-T diagnosticados en nuestro Instituto puede ayudar a definir un perfil clínico e inmunológico con el objetivo a futuro de evaluar la posibilidad de un tratamiento potencialmente útil para disminuir o detener la degeneración neurológica.

- **OBJETIVOS**

- **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características inmunológicas, dermatológicas y neurológicas de pacientes con diagnóstico de A-T en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2013 al 01 de abril de 2023.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Correlacionar las características inmunológicas de pacientes con diagnóstico de A-T con la ausencia de proteína ATM, se realizará la prueba de correlación de Spearman únicamente en aquellos pacientes que cuenten con dicho estudio.
2. Identificar las alteraciones inmunológicas en subpoblaciones de linfocitos e inmunoglobulinas en los pacientes con A-T al momento del diagnóstico.
3. Determinar cuáles fueron las alteraciones encontradas a nivel de sistema nervioso central en los pacientes que cuenten con resonancia magnética.

- **MATERIALES Y MÉTODOS**

- **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y analítico.

- **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes con diagnóstico de A-T de acuerdo a la Immunodeficiency Resource (IDR) diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2013 al 01 de abril de 2023.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- **Criterios de inclusión**

Expedientes de pacientes con diagnóstico posible de A-T de acuerdo con la IDR en el INP o referidos a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del INP del 01 de enero de 2013 al 01 de abril de 2023.

Paciente pediátrico (menor a 18 años), género indistinto, quien tenga al menos una de las siguientes características:

- a. Ataxia
- b. Telangiectasia.
- c. Inmunodeficiencia humoral y/o celular.
- e. Linfoma o leucemia.

- **Criterios de exclusión**

La información clínica no está disponible, por ejemplo, pacientes cuyo expediente clínico está clasificado como guía verde, pacientes que no cuenten con información en su expediente electrónico, pacientes cuyo expediente físico se encuentre incompleto.

- **VARIABLES**

Variable	Definición	Categoría	Escala	Medición
Folio	Número consecutivo asignado al ingresar al protocolo	Cualitativa nominal	Numérica	Número arábigo
Fecha de nacimiento	Fecha en que el paciente nació	Cuantitativa discreta	Calendario	Día/mes/año

Origen	Sitio geográfico en que nació el paciente	Cualitativa nominal	Mapa geográfico	Estado de la república
Consanguinidad	Relación de sangre entre los padres del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Los padres del paciente están relacionados genéticamente	No Si
AHF de infecciones graves o fallecimiento	Familiares que padecieron infecciones graves o que fallecieron en los primeros 5 años de vida o historia de sangrados o trombocitopenia	Cualitativa nominal dicotómica	Existencia de familiares que hayan padecido procesos infecciosos graves o fallecido en los primeros 5 años de vida o historia de sangrados o trombocitopenia	No Si
Fecha de inicio de infecciones	Fecha en que el paciente presentó el primer proceso infeccioso	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Fecha del diagnóstico	Fecha en que se establece el diagnóstico de A-T	Cuantitativa discreta	Calendario	Día/mes/año
Retraso en el diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la fecha del diagnóstico	Cuantitativa discreta	Fecha del diagnóstico- fecha de inicio	Meses
IgG sérica al diagnóstico	Concentración de IgG mg/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Nefelometría	Mg/dL
IgM sérica al diagnóstico	Concentración de IgM mg/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Nefelometría	Mg/dL
IgA sérica al diagnóstico	Concentración de IgA mg/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Nefelometría	Mg/dL
IgE sérica al diagnóstico	Concentración de IgE mg/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Quimioluminiscencia	Mg/dL
CD3+	Linfocitos T, que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL
CD4+	Linfocitos T que son marcados por anticuerpos	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL

	monoclonales anti CD3+ y CD4+			
CD8+	Linfocitos T que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+ y CD8+	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL
CD19+	Linfocitos B que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD19+	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL
CD20+	Linfocitos B que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD20+	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL
CD4+naïve	Linfocitos T CD4+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ro	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL
CD4+memoria	Linfocitos T CD4+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ra	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL
CD8+naïve	Linfocitos T CD8+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ro	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL
CD8+memoria	Linfocitos T CD4+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ra	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL
CD16/56+	Linfocitos NK que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD16/56+	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL
Alfa-fetoproteína	Prueba de marcador tumoral AFP	Cuantitativa discreta	Citometría de flujo	Células/uL
Ataxia	Falta de coordinación en la realización de movimientos voluntarios que altera su velocidad y precisión	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Corea	Movimientos involuntarios repetitivos, breves, irregulares y hasta	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No

	cierto punto rápidos que se inician en una parte del cuerpo y pasan a otra de un modo brusco e inesperado, y a menudo de forma continua.			
Atetosis	Flujo continuo de movimientos involuntarios lentos, fluidos y de contorsión	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Distonía	Contracciones musculares involuntarias, sostenidas o intermitentes, que causan movimientos de torsión repetidos y/o posturas anómalas	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Espasmos mioclónicos	Movimientos involuntarios, breves y rápidos, de amplitud variable, que se originan habitualmente en el sistema nervioso central	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Temblo de intención	Se producen durante el movimiento voluntario hacia un objetivo, la amplitud es alta y la frecuencia es baja durante el movimiento completo, empeora a medida que se alcanza el objetivo	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Temblo de reposo	Ocurre cuando el músculo está relajado	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Síntomas extrapiramidales	Amimia, actitud parkinsoniana, marcha con el cuerpo inclinado hacia adelante, sin braceo y a pequeños pasos, rigidez muscular (signo de la rueda dentada) y temblor grueso en reposo.	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Peso	Peso al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Peso del paciente	Kg

Talla	Talla al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Talla del paciente	Cm
RM: Atrofia vermis cerebeloso	Hallazgos en resonancia magnética al momento del diagnóstico y posterior al uso de sirolimus.	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
RM: Atrofia hemisferios cerebelosos	Hallazgos en resonancia magnética al momento del diagnóstico y posterior al uso de sirolimus.	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Alteraciones pigmentarias	Manchas café con leche, manchas hipopigmentadas y nevos melanocíticos	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Erupciones pápulo-escamosas	Erupciones pápulo-escamosas	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Poiquilodermia	Hipo e hiperpigmentación, telangiectasias y atrofia	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Poliosis y encanecimiento	Mechón blanco en el cabello mientras el resto del pelo mantiene su color natural.	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Acantosis nigricans	Áreas oscuras y aterciopeladas en pliegues y dobleces del cuerpo	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Hirsutismo	Crecimiento excesivo de vello oscuro o grueso en un patrón similar al de los hombres	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Granulomas cutáneos	Lesiones superficiales o lesiones ulcerativas profundas con destrucción tisular.	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Dermatitis seborreica	Erupción papuloescamosa levemente eritematosa, en párpados, mejillas y alrededor de nariz y boca.	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No
Dermatitis atópica	Piel seca y queratosis pilar, en forma clásica o en su variedad numular	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del signo	Sí No

Hospitalizaciones	Número de hospitalizaciones	Cualitativa nominal	Numérica	Número arábigo
Hospitalizaciones por infecciones	Número de hospitalizaciones por procesos infecciosos	Cualitativa nominal	Numérica	Número arábigo
Infecciones graves	Procesos infecciosos que hayan requerido estancia en UTIP o prolongada para su control	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de infecciones graves	Sí No

Expresión de ATM	Expresión de proteína ATM determinada por citometría de flujo	Cualitativa nominal	Citometría de flujo	Ausente Presente Disminuida Patrón bimodal No realizado
Mutación en gen ATM	Cambio en la secuencia de nucleótido del gen <i>ATM</i> que da lugar a variación cambios que alteran la función y/o expresión de la proteína	Cualitativa nominal	Secuenciación del gen <i>ATM</i>	Mutación encontrada de acuerdo a la nomenclatura internacional
GGIV	Se ha administrado GGIV en el paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia del tratamiento	No Si
Dosis GGIV	Especificar la dosis de GGIV administrada g/kg	Cuantitativa discreta	Gramos mensuales	g/kg

- **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Debido a la baja incidencia de A-T y a que realmente se encuentra subdiagnosticada, el tamaño de la muestra será a conveniencia y se ingresarán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del 01 de enero de 2013 al 01 de abril de 2023.

- **TIPO DE MUESTREO**

Muestreo por conveniencia

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se elaborará una base de datos en el programa Excel, la cual posteriormente será transportada al programa estadístico SPSS versión 21 a través del cual se realizará el análisis de la información.

Las características clínicas de los pacientes serán resumidas con porcentajes y gráficos de pastel para aquellas variables cualitativas nominales dicotómicas o politómicas; y con medidas de tendencia central y de dispersión como media, mediana, desviación estándar y gráfico de barras, para las variables cuantitativas.

Para determinar el grado de asociación entre variables de características inmunológicas (disminución en el número total esperado para la edad del paciente de inmunoglobulinas) y la expresión de proteína ATM se realizará la prueba de correlación de Spearman, esta correlación no es aplicable a toda la población estudiada dado que la expresión de proteína no se realizó a todos los pacientes.

- **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y con apoyo en lo previsto en el Reglamento de La ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

El presente estudio se dirigirá en todo momento de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas haciendo las siguientes consideraciones:

- ✓ Se evaluará toda la información contenida en la hoja de recolección de datos.
- ✓ Se reportarán con exactitud los datos y resultados encontrados.

- **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Actividades	Sep 22- Nov 2022	Dic 22- Feb 2023	Mar-May 2023	Jun 2023	Jul 2023	Ago 2023	Sep 2023
Búsqueda bibliográfica	x						
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema	x	x					
Justificación, Objetivos (General y Específicos)		X					
MATERIAL Y METODOS Plan de análisis		x	X				
Recolección de la información			x	x	x		
Procesamiento de la información				x	x		
Análisis de la información				x	x		
Redacción de la Tesis					x	x	
Presentación de tesis							x

RESULTADOS

En este estudio se revisaron 47 pacientes con sospecha de A-T de los cuales 29 se excluyeron porque se descartó el diagnóstico, a saber, los diagnósticos finales fueron Ataxia cerebelosa, ataxia post infecciosa, ataxia cerebral congénita no progresiva, ataxia espinal hereditaria (o de Friedrich), ataxia psicógena, ataxia hereditaria no progresiva y por último 4 perdieron seguimiento antes de confirmar o rechazar el diagnóstico, por lo que incluimos 15 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Estos pacientes provenían de distintos estados de la República Mexicana, a saber, el 26.7% del estado de México, el 13.3% de la ciudad de Oaxaca, el 13.3% de Michoacán y el 13.3% de Hidalgo (Gráfico 1), creemos que la mayoría provino de estados pertenecientes al centro y sur de la República Mexicana por la cercanía al Instituto debido a la facilidad del traslado, pero sobre todo por contar con los recursos materiales y humanos para su diagnóstico y pronta dirección a tercer nivel (Tabla 1).

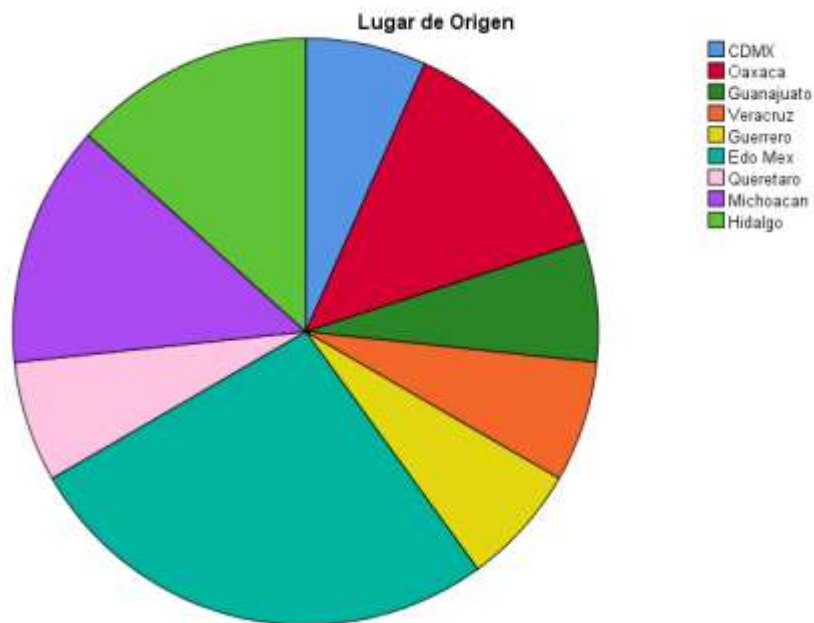


Gráfico 1. Se representan los estados de la República Mexicana de los cuales provienen nuestros pacientes diagnosticados con A-T.

Lugar de Origen

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
CDMX	1	6.7	6.7
Oaxaca	2	13.3	13.3
Guanajuato	1	6.7	6.7
Veracruz	1	6.7	6.7
Guerrero	1	6.7	6.7
Edo Mex	4	26.7	26.7
Queretaro	1	6.7	6.7
Michoacan	2	13.3	13.3
Hidalgo	2	13.3	13.3
Total	15	100.0	100.0

El total de los pacientes fueron referidos para diagnóstico al Instituto Nacional de Pediatría, provenientes de hospitales de segundo nivel, con excepción de un paciente que fue diagnosticado en el Hospital Infantil de México por cumplir criterios clínicos, hipogammaglobulinemia y elevación de alfafetoproteína, sin embargo, lo refieren para confirmar el diagnóstico genético y administrar terapia sustitutiva con gammaglobulina.

Tabla 1. Lugar de procedencia de los pacientes con A-T especificando la frecuencia de cada estado.

Edad de inicio de síntomas

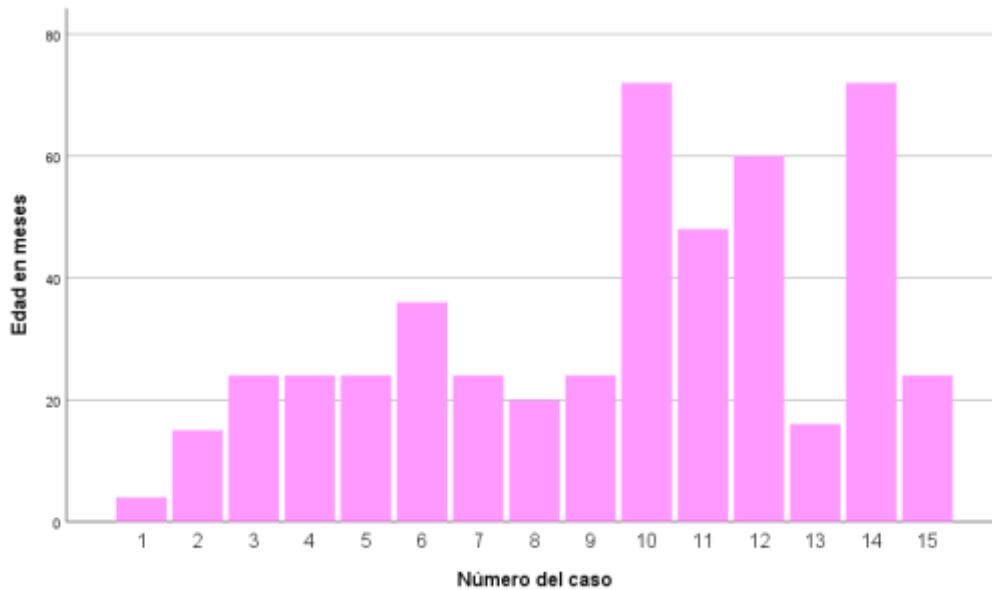


Gráfico 2. Se observa en el eje de la X cada paciente representado por su número de caso y en el eje de las Y la edad de inicio de síntomas representado en meses.

La edad de inicio de los síntomas de los pacientes se expresó en meses, encontramos que el paciente más joven contaba con 4 meses y el más grande 72 meses (6 años), la mediana fue de 24 meses para un total de 6 paciente que representan el 40% (Gráfico 2).

La edad al diagnóstico se realizó desde los 24 meses de edad hasta los 119 meses (9 años 9 meses), con una mediana de 86 meses (7 años 1 mes) (Gráfico 3). Lo que representa un retraso al diagnóstico de 55 meses (mediana) con un rango 4-89 meses (Gráfico 4).

Comparación edad de inicio y edad de diagnóstico

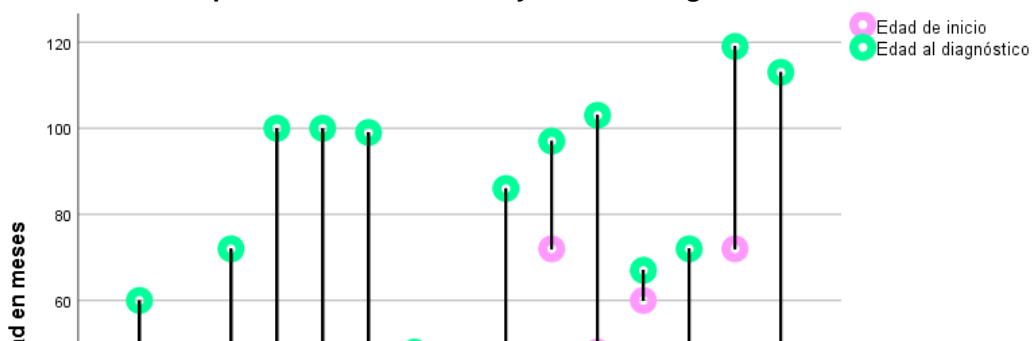


Gráfico 3. Se observa en el eje de la X cada paciente representado por su número de caso y en el eje de las Y la edad de inicio y diagnóstico representado en meses.

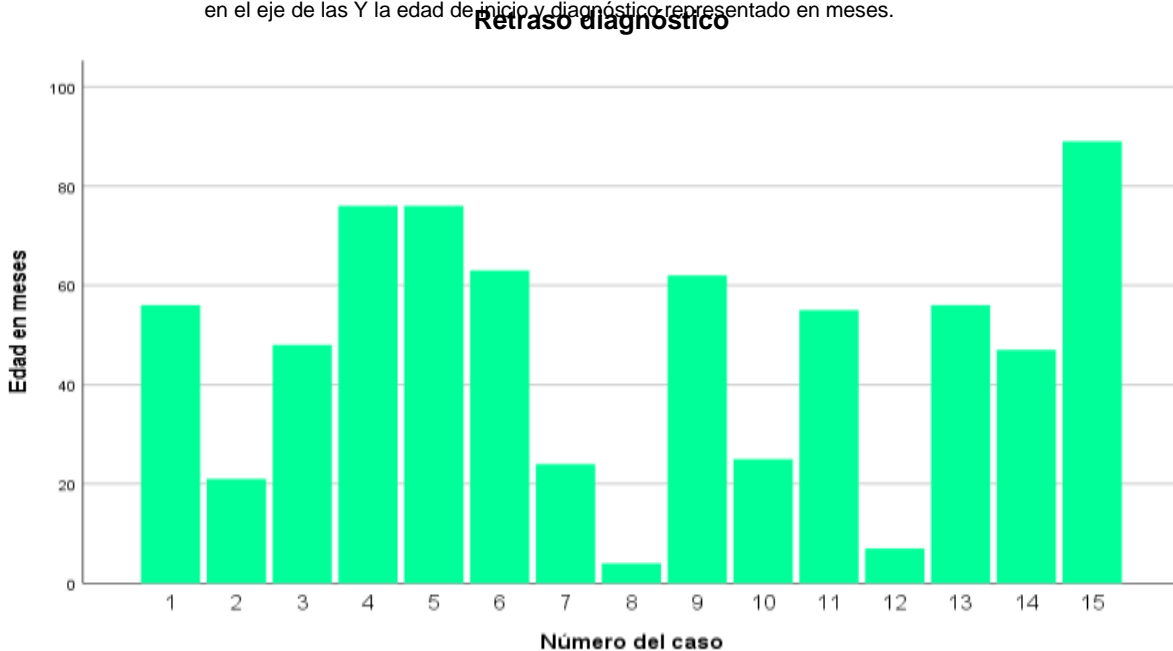


Gráfico 4. Se observa en el eje de la X cada paciente representado por su número de caso y en el eje de las Y la cantidad en meses del retraso diagnóstico.

En cuanto al antecedente de consanguinidad se presentó en 33.3% de los pacientes (Gráfico 5). El 33.3% de los pacientes tuvieron antecedente familiar de muertes en la infancia. (Gráfico 6). El grado familiar que presentaron los pacientes con familiares con muerte en la infancia fue de primer grado con 50% y segundo grado con 50% (Gráfico 7).

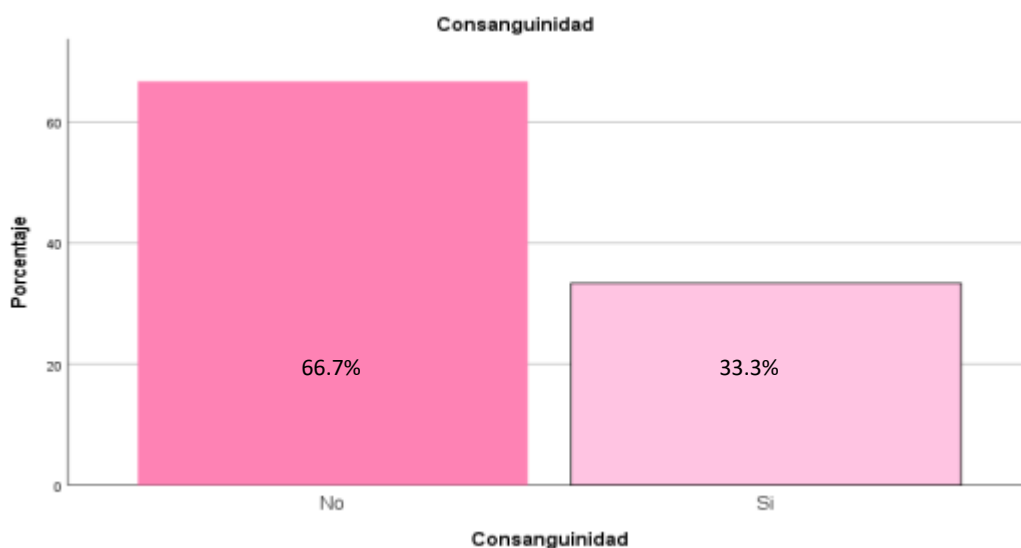


Gráfico 5. Porcentaje de pacientes con antecedente de consanguinidad.

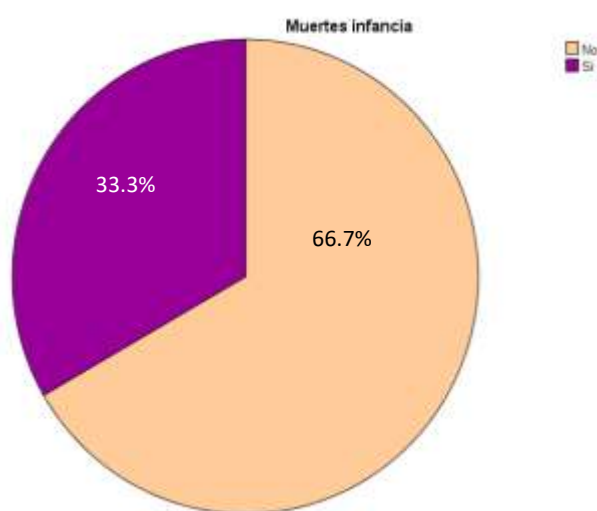


Gráfico 6. Muertes en la infancia de familiares de pacientes con A-T

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
0	7	46.7	46.7
2 PRIMOS MATERNO A-T	1	6.7	6.7
HERMANA GEMELA A-T	2	13.3	13.3
HERMANO A-T	2	13.3	13.3
PRIMA HERMANA ATAXIA	1	6.7	6.7
PRIMA PATERNA, PRIMO PATERNO INFECCION	1	6.7	6.7
TÍO MATERNO A-T	1	6.7	6.7
Total	15	100.0	100.0

Tabla 2. Especificación de grado familiar de los pacientes afectados y su diagnóstico.

En la tabla 2 se puede observar el grado familiar de los familiares afectados especificando el diagnóstico, cabe señalar que hay dos pacientes con hermana gemela afecta por el mismo diagnóstico dado que tomamos en cuenta a la dos, hay dos pacientes más con hermanos con A-T y el resto corresponde a primos hermanos y tíos.

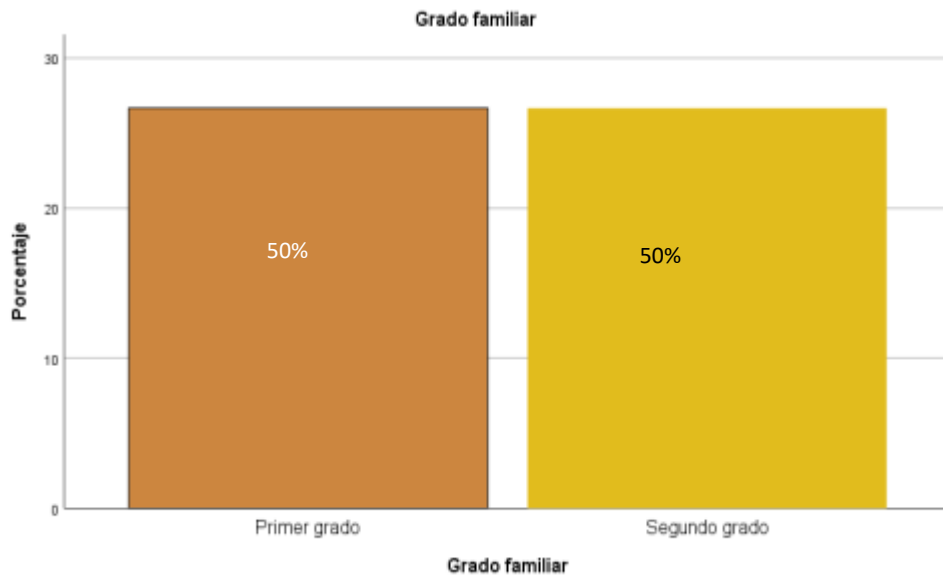


Gráfico 7. Grado familiar de los fallecimientos en la infancia

En cuanto a las características clínicas se interrogó acerca de los signos clínicos neurológicos, la presencia de atetosis, entendiéndose como movimientos ralentizados, sin dirección, e involuntarios en manos, pies, rostro, lengua y cuello, se encontró en un 20% de los pacientes (Gráfico 8).

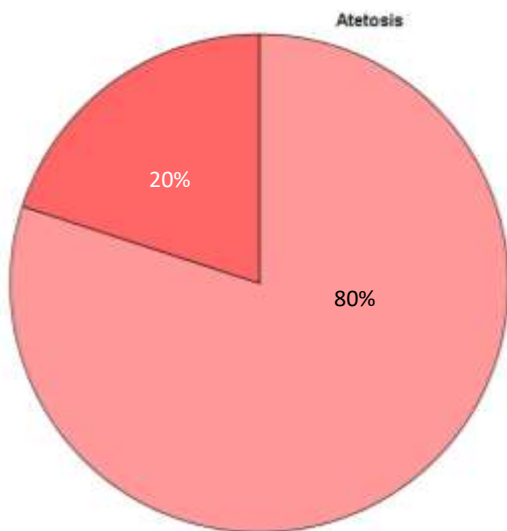


Gráfico 8. Porcentaje de pacientes que presentaron atetosis.

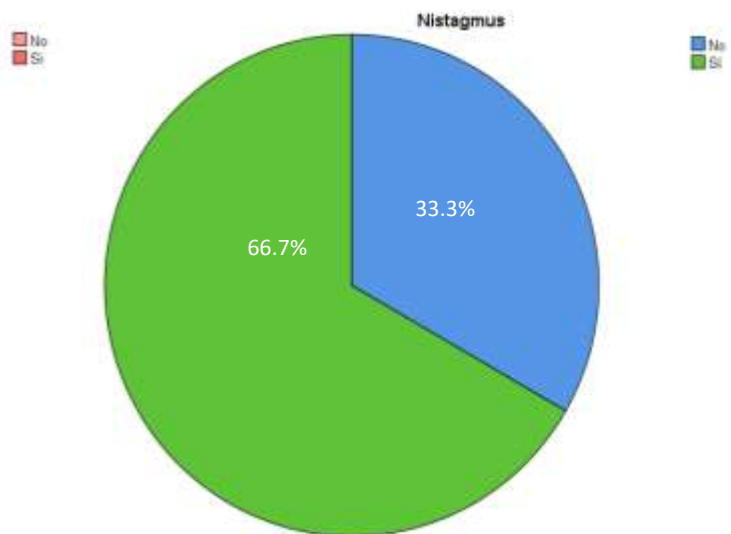


Gráfico 9. Porcentaje de pacientes que presentaron nistagmus.

El nistagmos, movimiento involuntario, rápido y repetitivo de los ojos se presentó en 10 de nuestros pacientes representando el 66.7% del total, se tomo en cuenta los movimientos de lado a lado o de arriba hacia debajo de manera indistinta (Gráfico 9).

Buscamos la cantidad de paciente que presentaron espasmos mioclónicos, descritos en el expediente como espasmos rápidos (contracciones) y súbitos de un músculo o un grupo de músculos, característica que mostraron únicamente dos pacientes que representan el 13.3% (Gráfico 10).

El temblor de intención, aquel que se produce durante el movimiento voluntario hacia un objetivo, con amplitud alta y frecuencia baja durante el movimiento completo, temblor que empeora a medida que se alcanza el objetivo estuvo presente en el 80% de los pacientes (Gráfico 11).

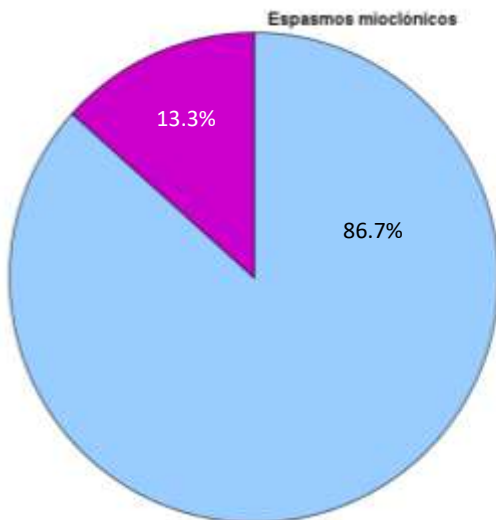


Gráfico 10. Porcentaje de pacientes que presentaron espasmos

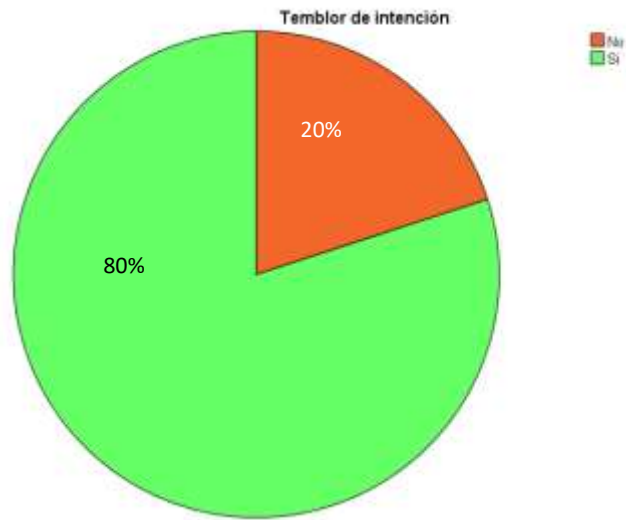


Gráfico 11. Porcentaje de pacientes que presentaron temblor

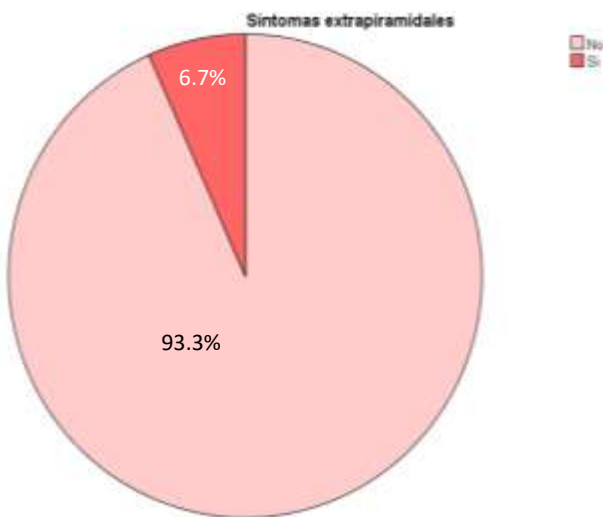


Gráfico 13. Porcentaje de pacientes que presentaron síntomas extrapiramidales.

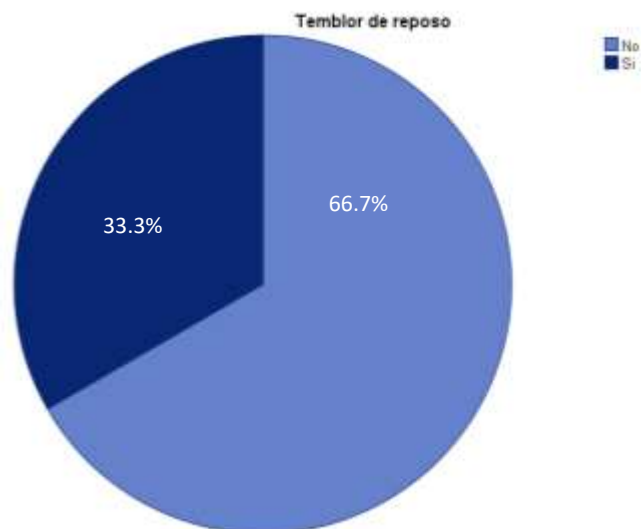


Gráfico 12. Porcentaje de pacientes que presentaron temblor de reposo.

El temblor en reposo o estático fue valorado en los pacientes como aquel que ocurre cuando el músculo está relajado, este signo se observó en 5 pacientes que representan el 33.3% del total (Gráfico 12).

Los síntomas extrapiramidales los catalogamos cuando el paciente presentó por lo menos tres de los siguientes signos: amimia, actitud parkínsoniana, marcha con el cuerpo inclinado hacia adelante, sin braceo y a pequeños pasos, rigidez muscular (signo de la rueda dentada) y temblor grueso en reposo. Un paciente presentó el conjunto, este representa el 6.7% (Gráfico 13).

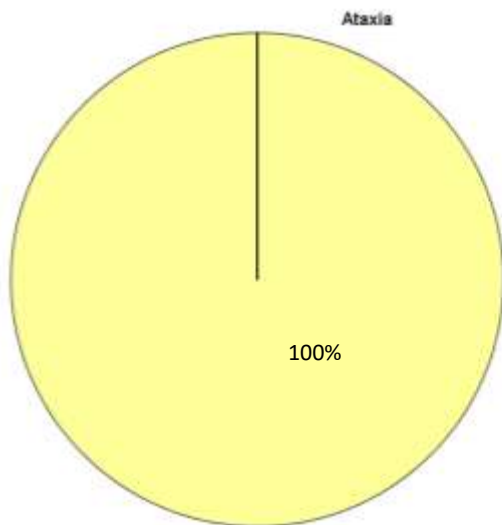


Gráfico 14. Porcentaje de pacientes que presentaron ataxia.

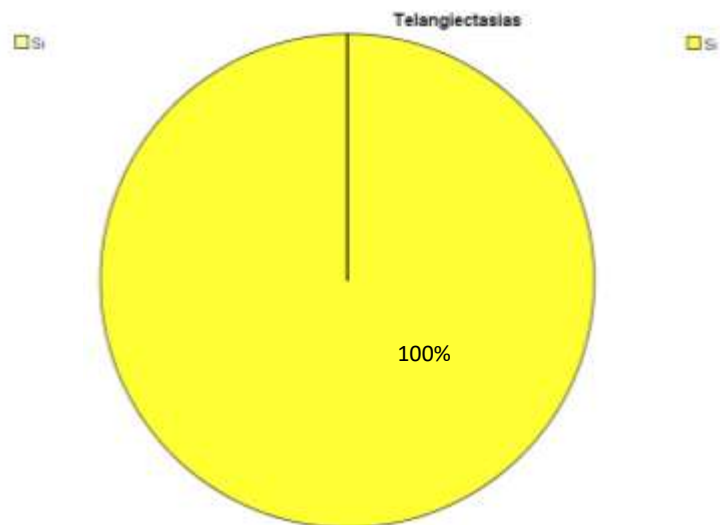


Gráfico 15. Porcentaje de pacientes que presentaron telangiectasias.

Por último, la ataxia, que consistió en el control muscular deficiente que provocaba movimientos torpes voluntarios estuvo presente en los 15 pacientes. El 100% de ellos tuvo dificultades para caminar y mantener el equilibrio, en la coordinación de las manos, en el habla y para deglutir, así como en los movimientos oculares (Gráfico 14).

Iniciaremos con los signos cutáneos con las telangiectasias o arañas vasculares, presentes en el 100% de los pacientes (Gráfico 15).

Las alteraciones pigmentarias fueron el signo más frecuente después de las telangiectasias, presentes en 12 pacientes, manifestadas como manchas hiperocrómicas o hipocrómicas, focales o difusas. Representan el 80% de los pacientes (Gráfico 16).

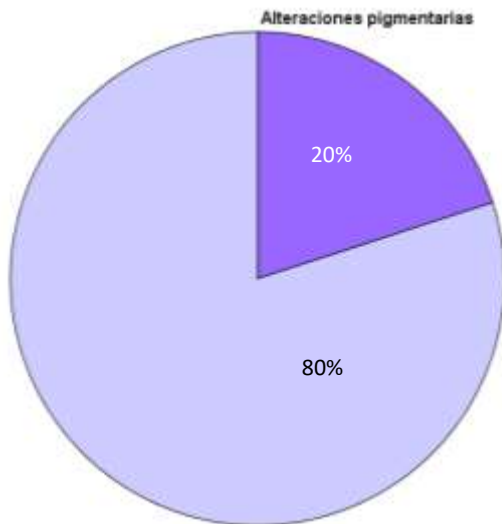


Gráfico 16. Porcentaje de pacientes que presentaron alteraciones pigmentarias.

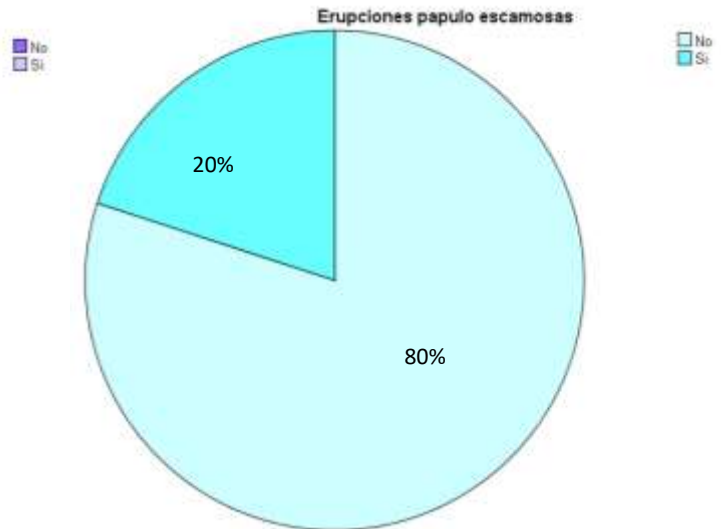
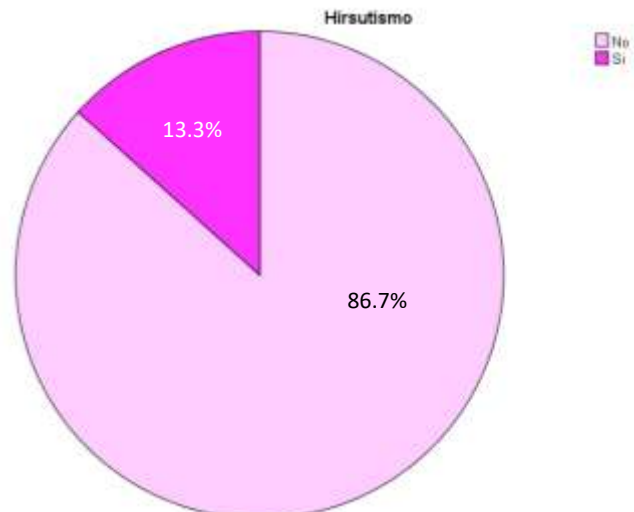
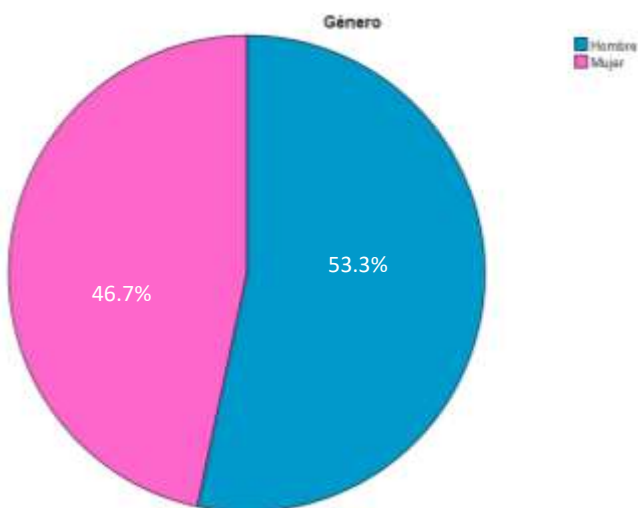


Gráfico 17. Porcentaje de pacientes que presentaron erupciones papulares escamosas

Tres pacientes presentaron lesiones palpables sobreelevadas de < 10 mm de diámetro con descamación que señalamos como erupciones pápula escamosas, ellos representan el 20% (Gráfico 17). El género de los pacientes tiene una distribución casi equilibrada, el 53.3% de los pacientes fueron varones y el 46.7% mujeres (Gráfico 18). Se interrogó acerca de la presencia de hirsutismo, el crecimiento excesivo de vello en mujeres estuvo presente únicamente en 2 de ellas que representan el 13.3% (Gráfico 19).



Los granulomas cutáneos que buscamos como erupción en relieve o bultos con forma de anillos en la piel estuvieron presentes en un paciente, esto representa el 6.7% del total de nuestra población (Gráfico 20).

De igual forma las manifestaciones de dermatitis seborreica como son áreas escamosas y piel roja, particularmente en el cuero cabelludo estuvieron presentes en el 6.7% de nuestros pacientes (Gráfico 21).

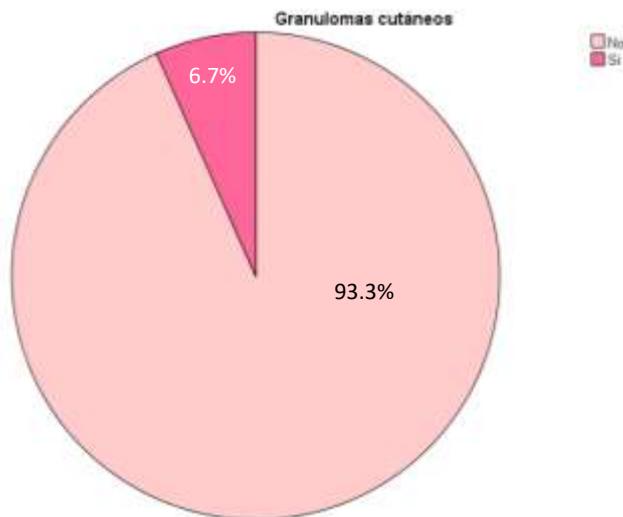


Gráfico 20. Porcentaje de pacientes que presentaron granulomas cutáneos.

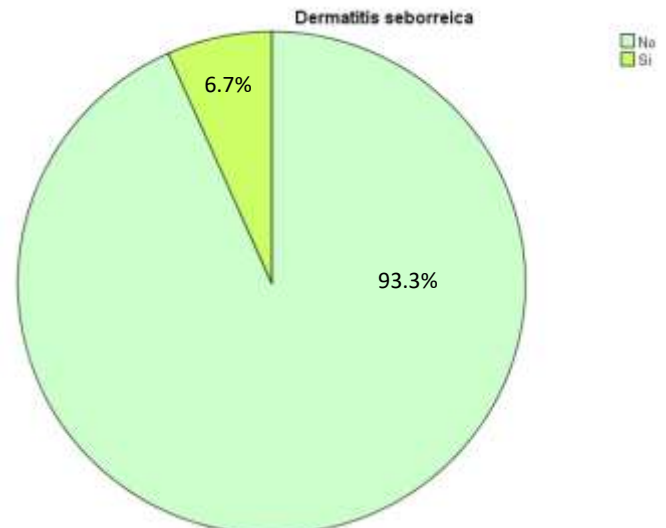


Gráfico 21. Porcentaje de pacientes que presentaron dermatitis seborreica.

Hospitalizaciones con y sin causa infecciosa

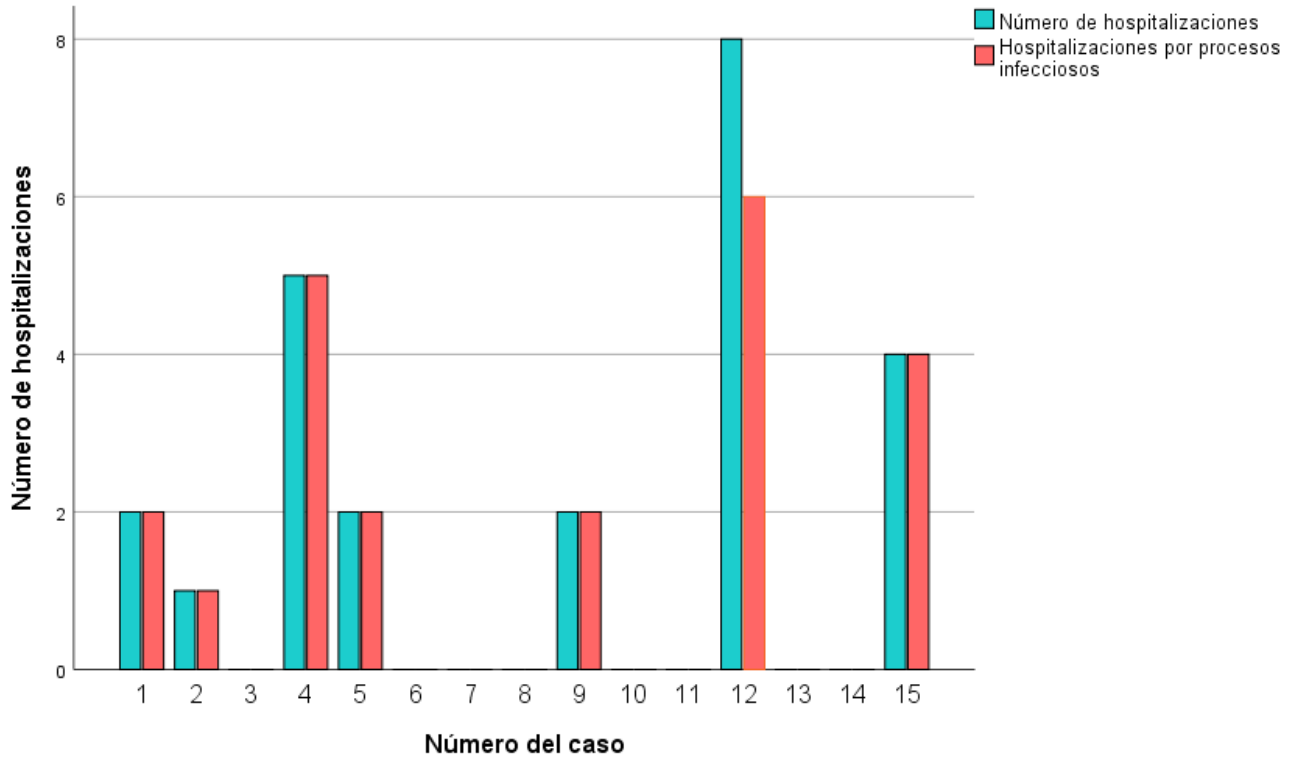


Gráfico 22. Comparación del número de hospitalizaciones por paciente y de estas, cuantas fueron por procesos infecciosos.

Se interrogó por el número de hospitalizaciones por paciente hasta el momento de la revisión de expedientes, encontrándose una mediana de 0, y un rango de 1 a 8 hospitalizaciones. El número de hospitalizaciones más común fue de 0 eventos en 53.3% de los pacientes. De estas hospitalizaciones se registró cuantas fueron por procesos infecciosos encontrándose una mediana de 0 con un rango de 1-6 hospitalizaciones. Previo al párrafo, un gráfico comparativo de lo mencionado (Gráfico 22).

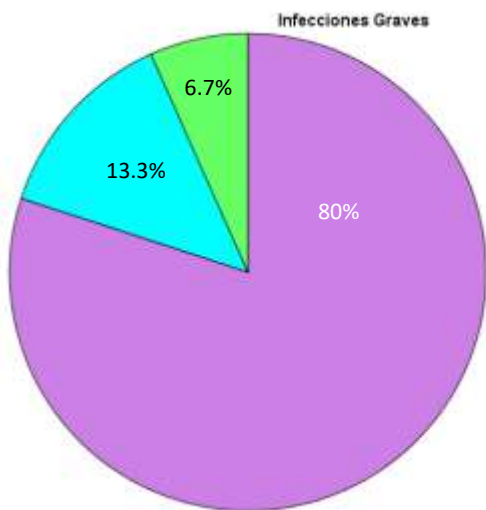


Gráfico 23. Porcentajes de infecciones graves en los pacientes con A-T

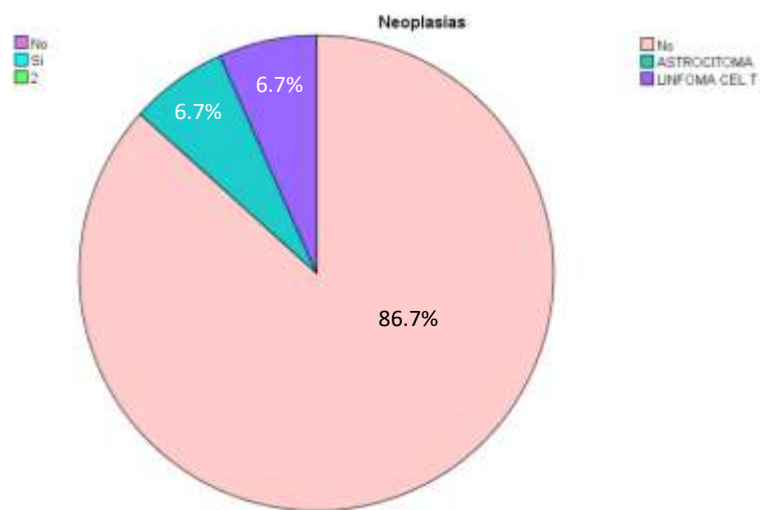
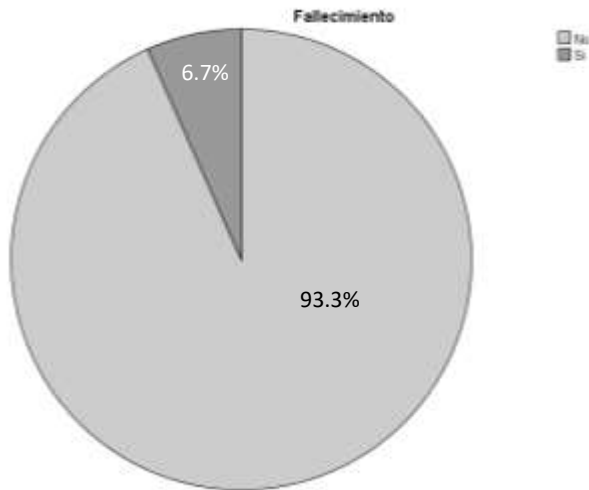


Gráfico 24. Porcentajes de neoplasias en los pacientes con A-T

Las infecciones graves las consideramos con aquellas hospitalizaciones por causa infecciosa que requirieron estancia en la unidad de cuidados intensivos o que ameritaron antibiótico intravenoso o estancia prolongada para su recuperación, estuvieron presentes en 3 pacientes que representan el 20% del total, de estos, un paciente cursó con dos hospitalizaciones por infección grave y dos pacientes con una (Gráfico 23).

La presencia de cáncer se encontró en un porcentaje muy bajo de los pacientes, únicamente en dos de ellos (Gráfico 24). El primer paciente presentó astrocitoma y el segundo linfoma de células T en médula ósea y en sistema nervioso central.



El único paciente del que contamos con registro de su fallecimiento fue femenino de 10 años 2 meses por astrocitoma anaplásico. Los padres decidieron no más tratamiento por lo que se le administraron cuidados paliativos como parte del servicio integral de calidad de vida, esta paciente representa el 6.7% del total (Gráfico 25), sin embargo, cabe agregar que hay cuatro pacientes de los que se perdió el seguimiento en el Instituto, por lo que desconocemos el desenlace de su enfermedad o calidad de vida actual.

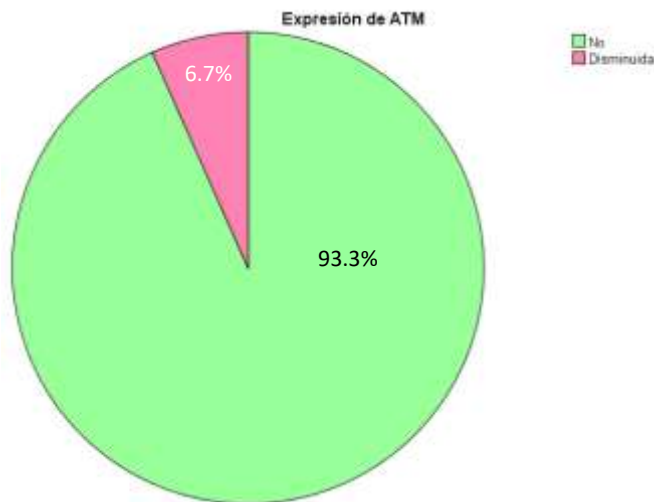


Gráfico 26. Porcentaje de pacientes que expresaron disminución de ATM

Tipo de mutación ATM

	Frecuencia	Porcentaje
0	10	66.7
2 Variantes en estado heterocigoto compuesto	1	6.7
46XX Inversión (7)(p15q3)	1	6.7
46XX t(7:14)(q13;q11.2)	1	6.7
46XY (15)500-550 BANDAS	1	6.7
C.7705_7706delGA(p. Asp25)	1	6.7
Total	15	100.0

Tabla 3. Tipo de mutación encontrada en pacientes con A-T

Un aspecto importante para el diagnóstico de A-T es la ausencia de expresión de proteína ATM obtenida mediante citometría de flujo, se les realizó la prueba solamente a 1 paciente, por lo menos reportado en su expediente electrónico, representa el 6.7% del total (Gráfico 26).

La búsqueda de mutación del gen ATM se realizó en 5 pacientes que representan el 33.3% del total de pacientes, al resto no se le solicitó dicho estudio (Gráfico 27). El tipo de mutación específica encontrada se detalla en la tabla 3.

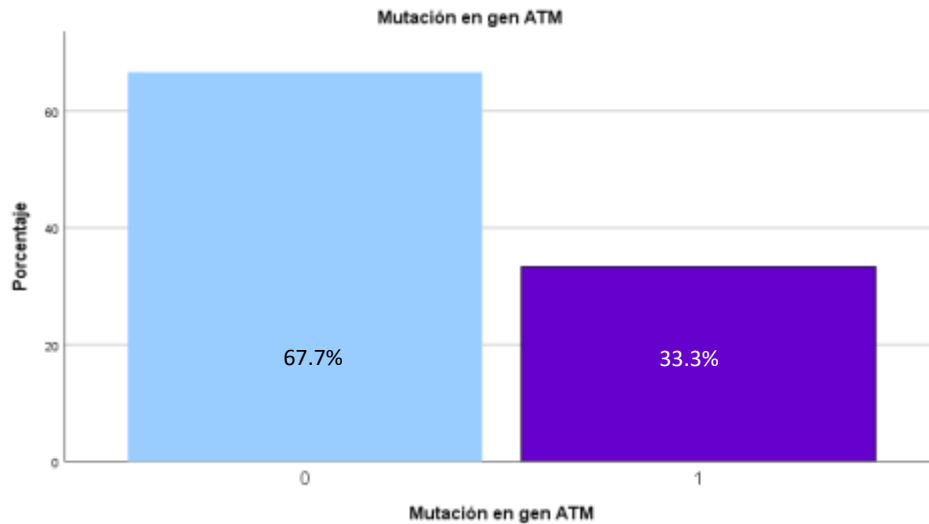


Gráfico 27. Porcentaje de pacientes a quienes se les solicitó mutación en gen ATM.

La profilaxis antibiótica se inició en el 89.7% de los pacientes al momento del diagnóstico (Gráfico 28). El inicio de gammaglobulina intravenosa a dosis de reemplazo se realizó en el 73.3% de los pacientes (Gráfico 29), la dosis mensual varía entre 146 mg/kgmes y 1 gr/kgmes, en 14 pacientes la forma de administración es subcutánea fraccionada de manera semanal/quincenal, y en el paciente con la dosis más alta se administra vía intravenosa (Gráfico 30).

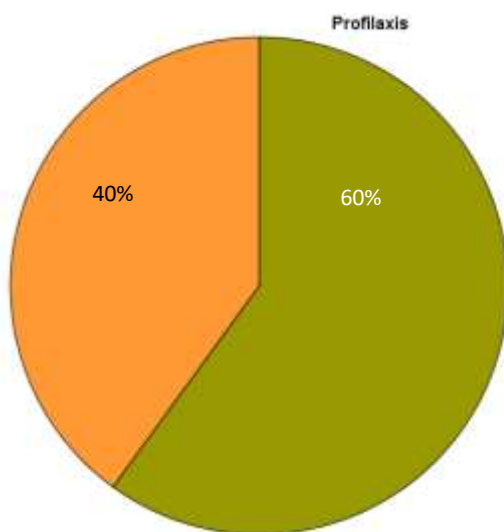


Gráfico 28. Porcentaje de pacientes diagnosticados con A-T a quienes se inició de profilaxis antibiótica.

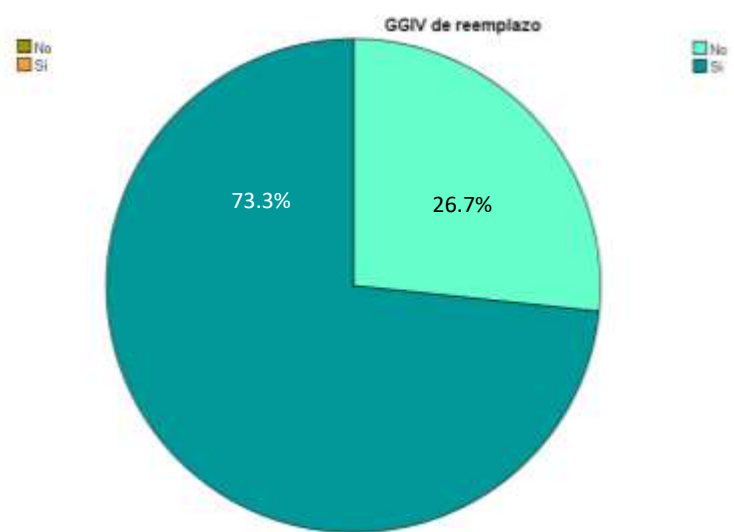


Gráfico 29. Porcentaje de pacientes diagnosticados con A-T a quienes se inició gammaglobulina.

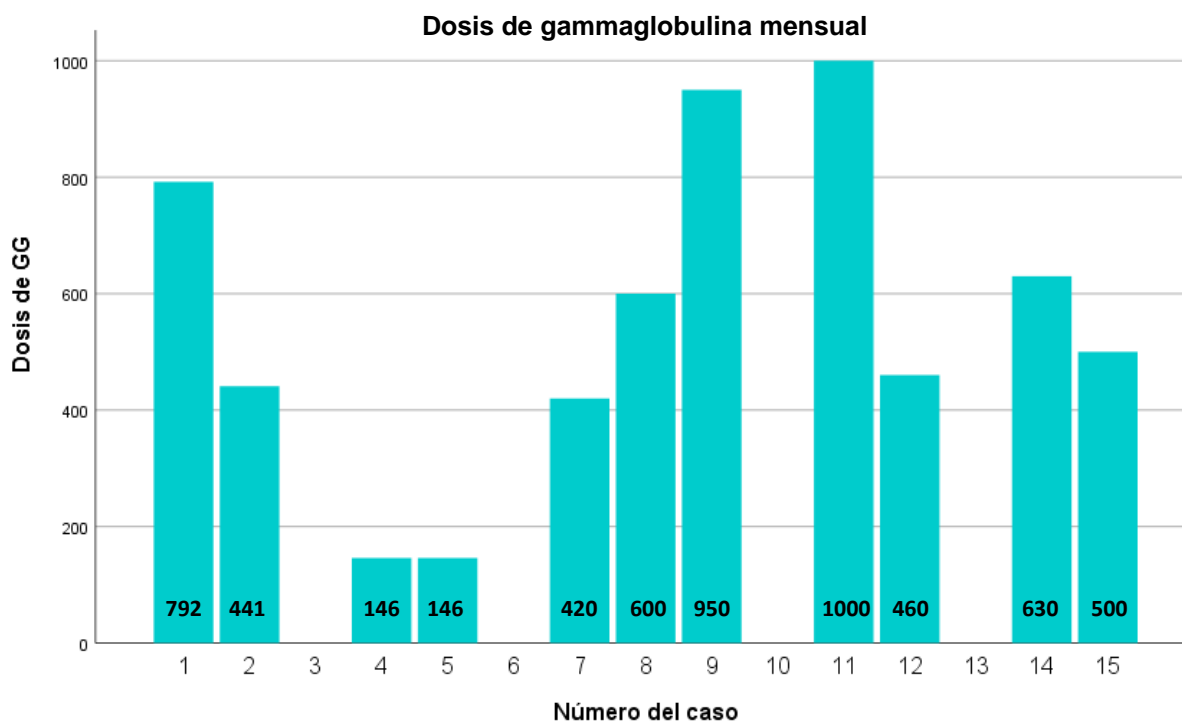


Gráfico 30. Cantidad expresada en mgkg de gammaglobulina sustitutiva administrada a cada paciente con A-T.

Dentro de los parámetros inmunológicos se investigó acerca de las cifras de inmunoglobulinas tomadas a los pacientes (Gráfico 31). El valor IgG cuenta con valores extremos cuyo rango menor fue de 137mg/dL a rango mayor 1460mg/dL. El valor IgM cuenta con valores en rango menor de 49mg/dL a rango mayor 556mg/dL. El valor IgA cuenta con valores extremos cuyo rango menor fue de 5.81mg/dL a rango mayor 205mg/dL. El valor IgE cuenta con valores en rango menor de 1mg/dL a rango mayor 96.7mg/dL.

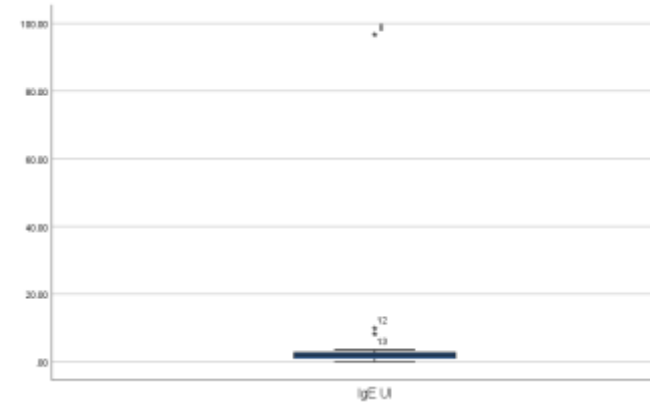
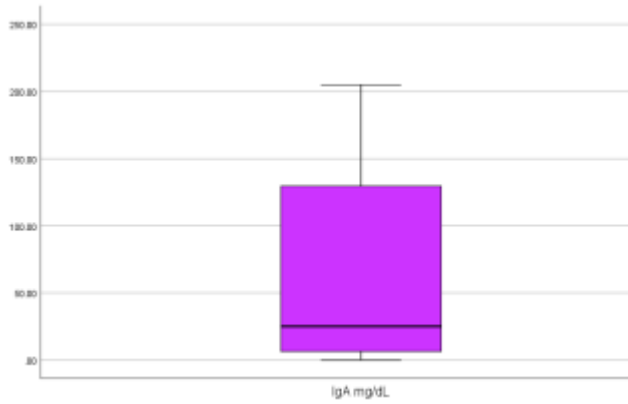
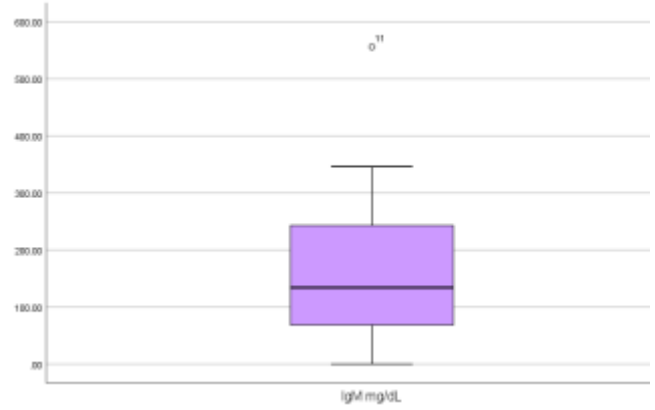
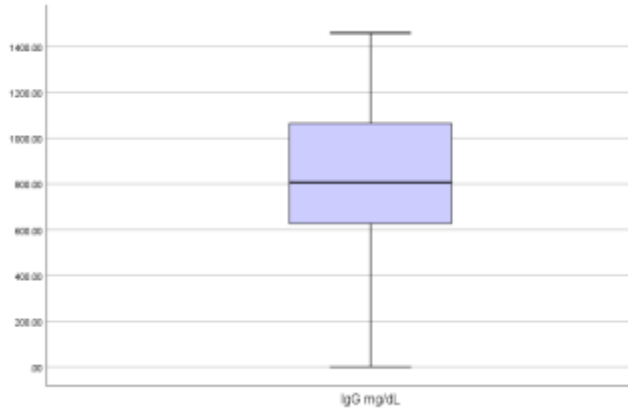


Gráfico 31. Se muestran los valores encontrados de inmunoglobulinas en pacientes diagnosticados con A-T, en el extremo superior izquierdo valores de IgG, extremo superior derecho valores de IgM, extremo inferior izquierdo IgA y extremo inferior derecho valores de IgE.

Inmunoglobulinas al diagnóstico de cada paciente

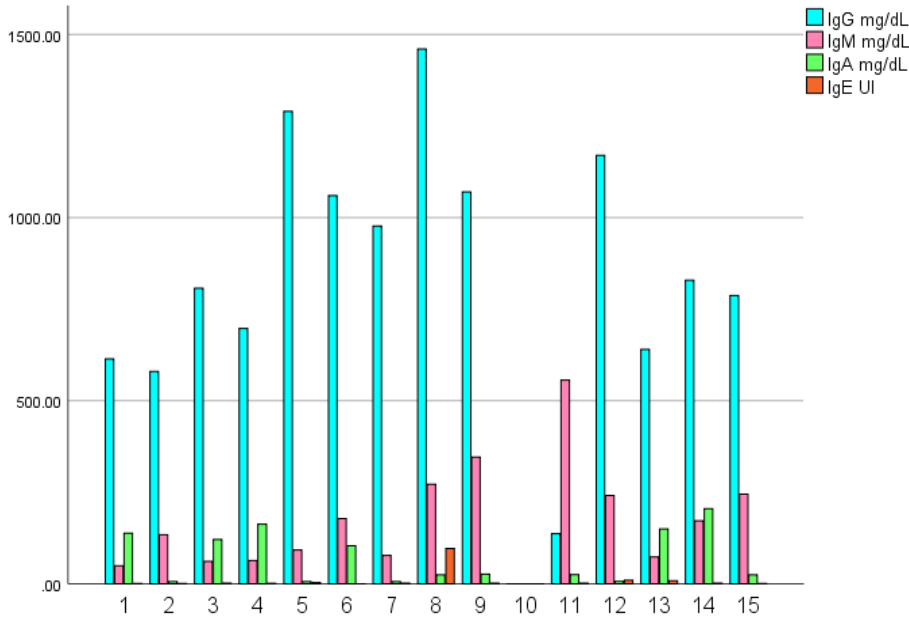


Gráfico 32. Cantidad de inmunoglobulinas que presentaba cada paciente con A-T al momento del diagnóstico.

En el gráfico 32 colocamos las inmunoglobulinas totales que presentaba cada paciente al momento del diagnóstico en el Instituto, hacemos una comparación de los cuatro tipos en donde destaca en azul la IgG.

La presencia de neutropenia, definiéndose ésta en un conteo de neutrófilos totales inferior a 1500 mm³, fue encontrada en un 6.7% de los pacientes (Gráfico 33). Representamos en el gráfico 34 el número total de neutrófilos por paciente.

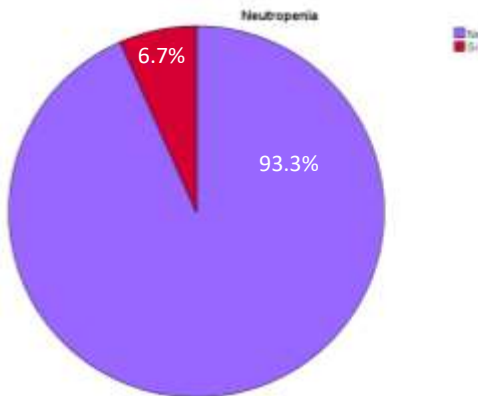


Gráfico 33. Porcentaje de pacientes con neutropenia al diagnóstico de A-T

Neutrófilos totales por paciente

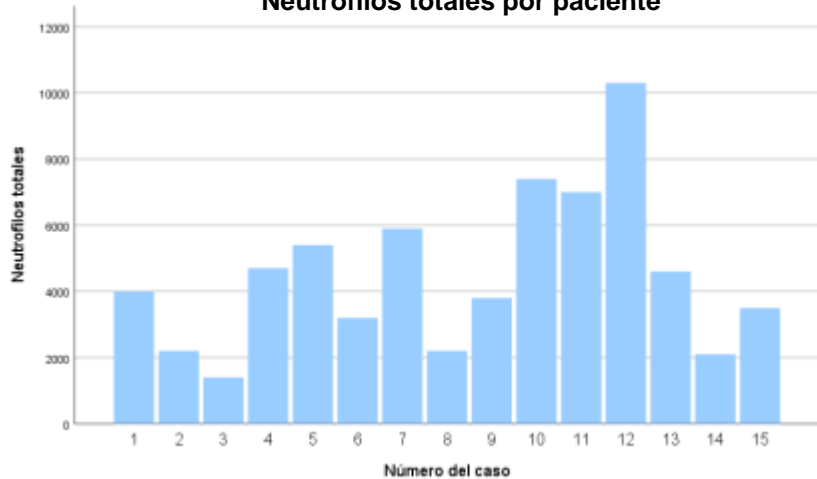
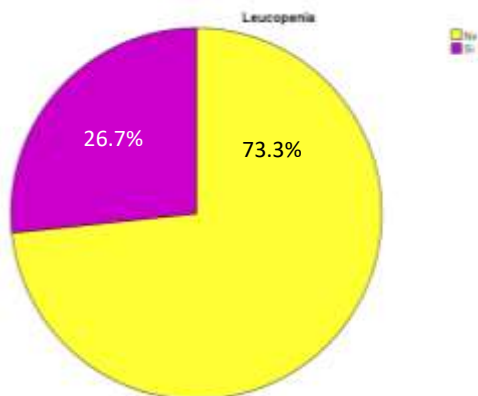


Gráfico 34. Número total de neutrófilos de cada paciente al momento del diagnóstico de A-T.



Leucocitos totales por paciente

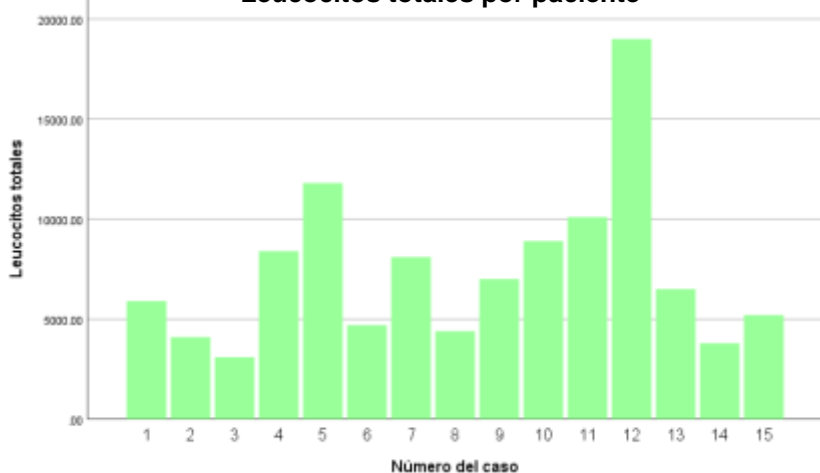


Gráfico 35. Porcentaje de pacientes con leucopenia al diagnóstico de A-T

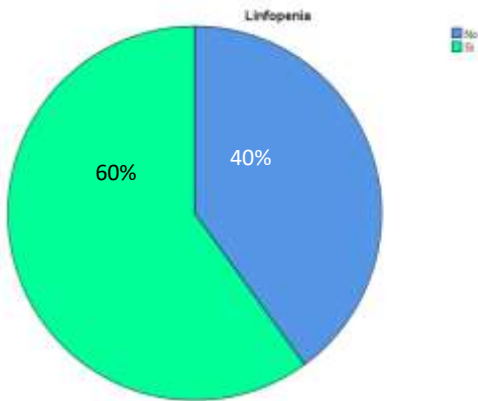


Gráfico 37. Porcentaje de pacientes con linfopenia al diagnóstico de A-T

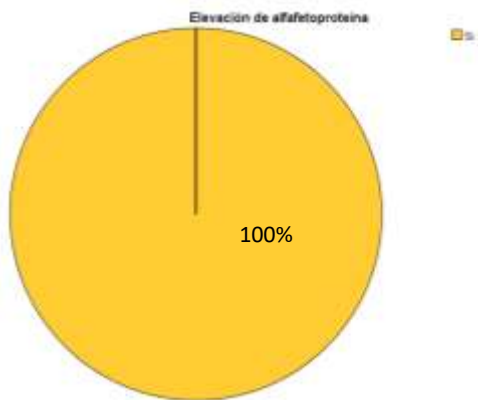


Gráfico 39. Porcentaje de pacientes con niveles elevados de alfafetoproteína.

Gráfico 36. Número total de leucocitos de cada paciente al momento del diagnóstico de A-T.

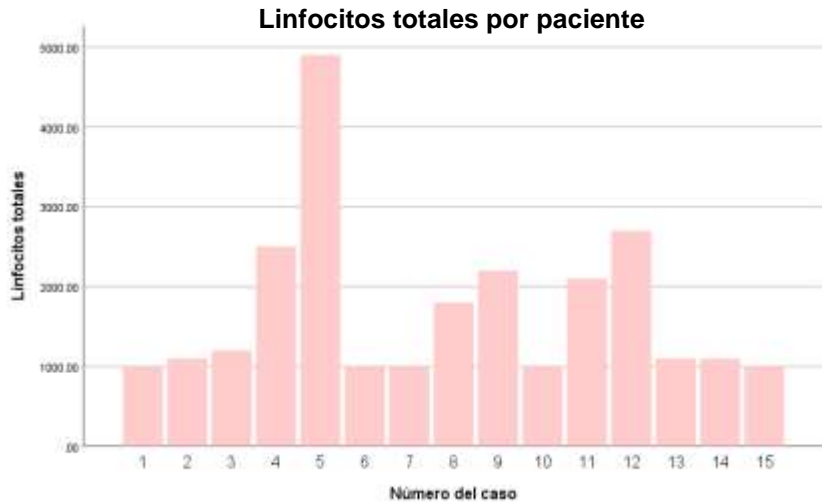


Gráfico 38. Número total de linfocitos de cada paciente al momento del diagnóstico de A-T.

La leucopenia la definimos para fines de este trabajo como un conteo de leucocitos totales inferior a 4500 mm³, fue encontrada en un 26.7% de los pacientes (Gráfico 35). Representamos en el gráfico 36 el número total de leucocitos por paciente.

La linfopenia fue la característica más prevalente en nuestros pacientes con un 60% del total, la definimos en un conteo de linfocitos totales inferior a 1500 mm³ (Gráfico 37). Representamos en el gráfico 38 el número total de linfocitos por paciente.



Gráfico 40. Niveles de alfafetoproteína por paciente al momento del diagnóstico de A-T.

Se le solicitaron niveles de alfafetoproteína a cada paciente como parte del abordaje diagnóstico, los quince pacientes presentaron niveles elevados, representan el 100%, definiéndose este como la cifra presentada por arriba de 5 acorde al laboratorio del Instituto (Gráfico 39). En el gráfico 40 colocamos los niveles de alfafetoproteína por cada paciente al ingreso al Instituto o tras la consulta de primera vez por el servicio de Inmunología.

Características Inmunológicas														
Caso	Leucocitos		Linfocitos		CD3 T	%	CD4 T	%	CD8 T	%	19 T	%	1656 T	%
1	5900	✓	1000	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	4100	↓	1100	↓	624	56.7	418	38	139	12.6	143	13	229	20.8
3	3100	↓	1200	↓	1181	80	354	24	827	56	59	4	192	13
4	8400	✓	2500	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	11800	↑	4900	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	4700	✓	1000	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	8100	✓	1000	↓	344	42.6	196	24.2	93	11.5	80	9.9	378	46.8
8	4400	↓	1800	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	7000	✓	2200	✓	1263	57.4	283	12.8	893	40.5	152	6.9	588	26.7
10	8900	✓	1000	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	10100	↑	2100	✓	1309	62.3	436	20.7	873	41.5	121	5.7	1091	51.9
12	19000	↑	2700	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	6500	✓	1100	↓	499	43	383	33	116	10	128	11	325	28
14	3800	↓	1100	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	5200	✓	1000	↓	340	62	146	43.1	170	50	29	2.3	166	30.5

Tabla 4. Características inmunológicas de cada paciente con A-T al momento del diagnóstico.

En la tabla 4 se ven reflejadas las características inmunológicas de cada paciente, se observa en la segunda columna los números totales de leucocitos y en la tercera columna se muestra especificado si se encontraban normales, altos o bajos para la edad con flechas. En la cuarta columna se muestran los niveles de linfocitos totales de cada paciente especificando si se encontraban normales, altos o bajos para la edad. A partir de la sexta columna se observan las subpoblaciones de linfocitos con su valor total y el porcentual para CD3, CD4, CD8, CD19 y CD1656.

Los valores numéricos obtenidos en la citometría de flujo y la cuenta absoluta de linfocitos se concentraron en gráficas. Se calcularon los números absolutos y relativos de los linfocitos T CD3, CD4, CD8, CD19 y CD1656, los datos se evaluaron mediante las pruebas de normalidad de shapiro ajustados a una distribución normal.

Para CD3 se obtuvo un valor promedio de 1.47 con desviación estándar de 0.834, con un valor mínimo de 340 y máximo de 1309 (Gráfico 41). Para CD4 se obtuvo un valor promedio de 1.07 con desviación estándar de 0.258, con un valor mínimo de 146 y máximo de 436 (Gráfico 42).

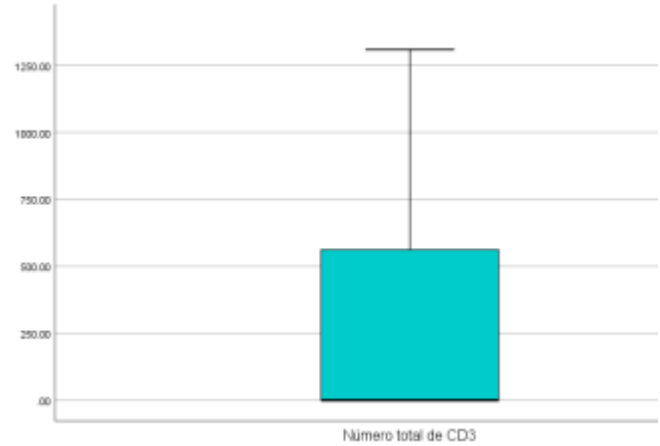
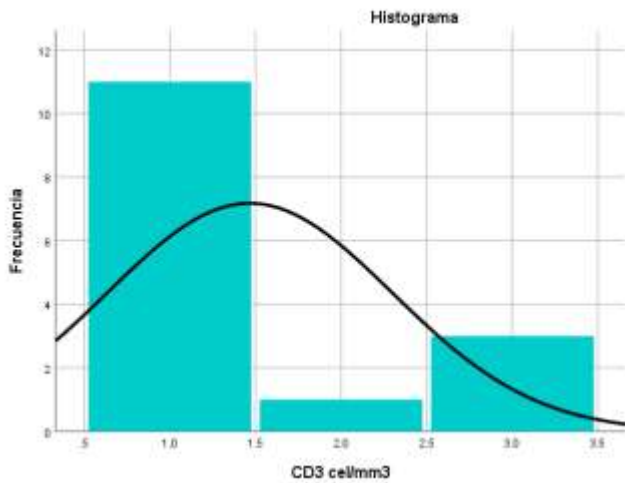
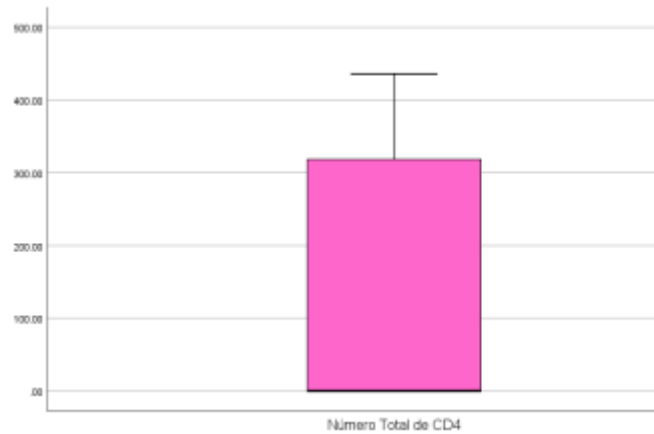
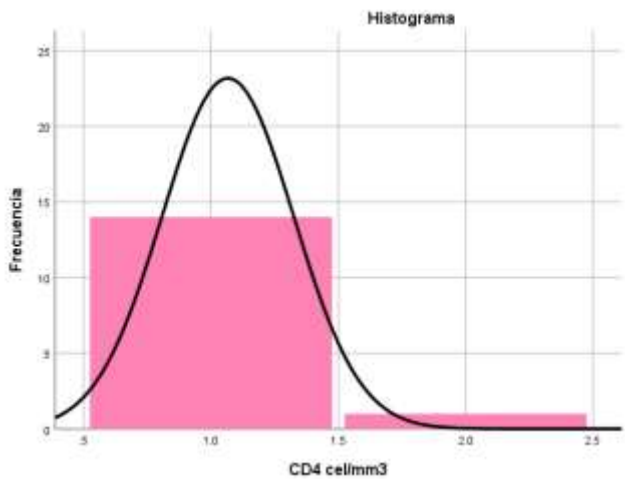


Gráfico 41. Izquierda: Número total de CD3 representado en color azul. Derecha: valores mínimos y máximos hallados de CD3 totales.



Para CD8 se obtuvo un valor promedio de 1.40 con una desviación estándar de 0.828, con un valor mínimo de 93 y máximo de 893 (Gráfico 43), para CD19 se obtuvo un valor promedio de 2.73 con una desviación estándar de 2.219 con un valor mínimo de 29 y máximo de 152 (Gráfico 44).

Finalmente, para CD1656 se obtuvo un valor promedio de 1.47 desviación estándar de 1.125 con un valor mínimo de 192 y máximo de 1091 (Gráfico 45).

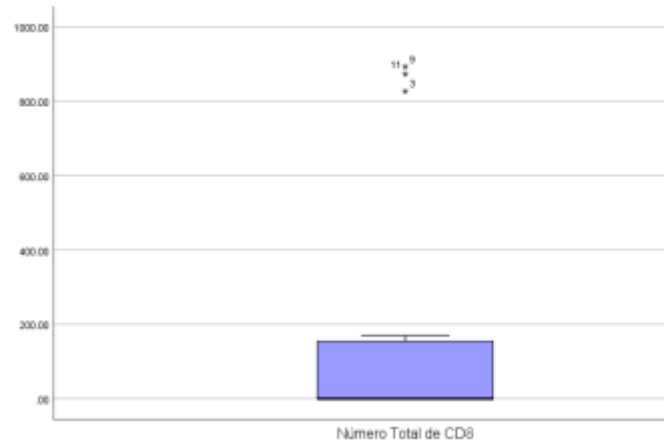
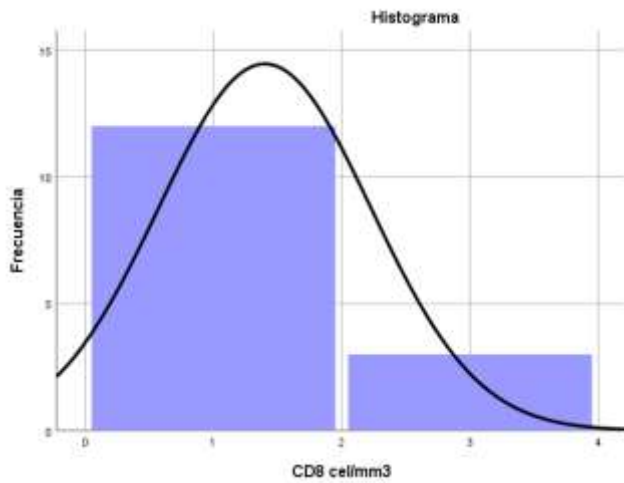


Gráfico 43. Izquierda: Número total de CD8 representado en color morado. Derecha: valores mínimos y máximos hallados de CD8 totales.

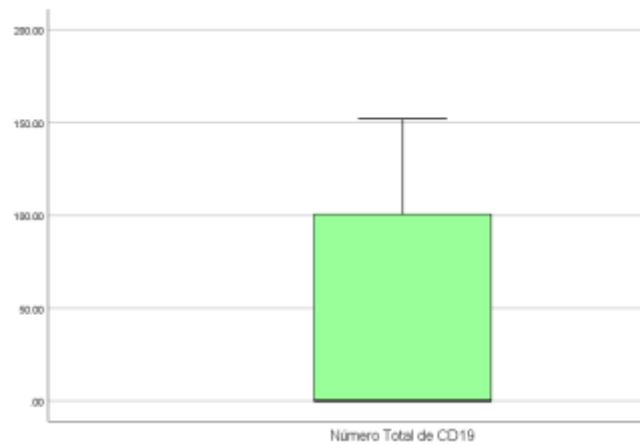
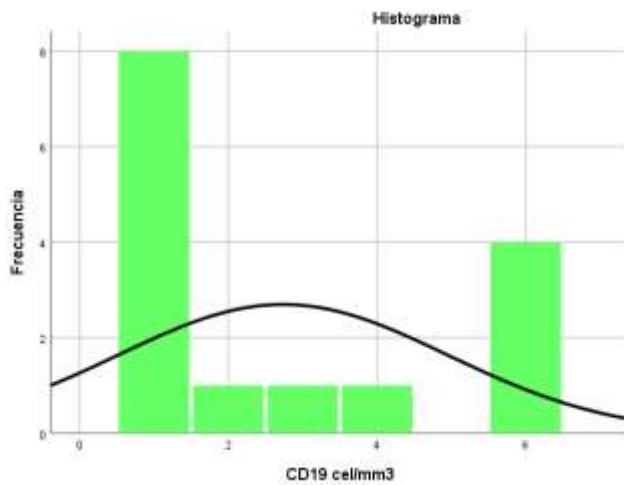


Gráfico 44. Izquierda: Número total de CD19 representado en color verde. Derecha: valores mínimos y máximos hallados de CD19 totales.

Por último, en nuestros resultados encontramos que la resonancia magnética es un estudio que se le solicitó a un tercio de los pacientes, siendo 10 pacientes representados con un porcentaje del 66.7% los que contaban con este estudio de imagen (Gráfico 46).

De los 10 paciente a los que se les realizó resonancia magnética, 9 presentaban atrofia del cerebelo en menor o mayor medida en la interpretación oficial del expediente, el único paciente a quien no se le valoró este dato debutó con un astrocitoma (Gráfico 47).

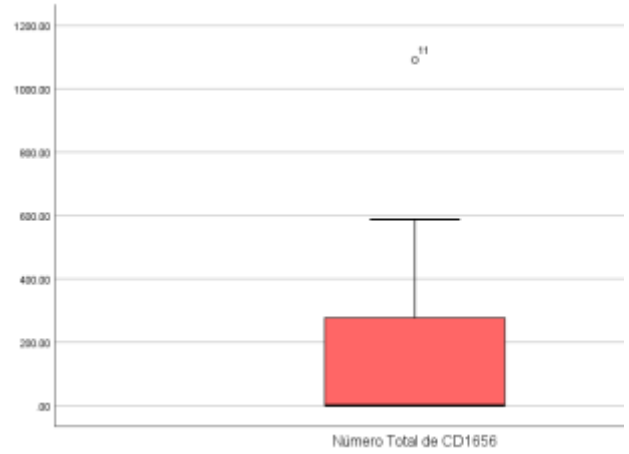
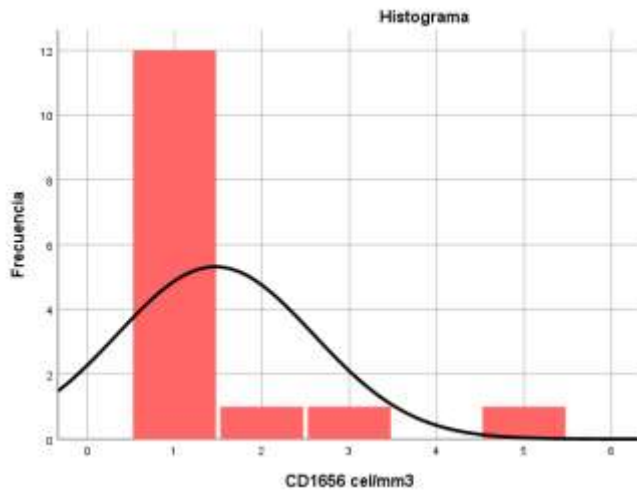


Gráfico 45. Izquierda: Número total de CD1656 representado en color rojo. Derecha: valores mínimos y máximos hallados de CD1656 totales.

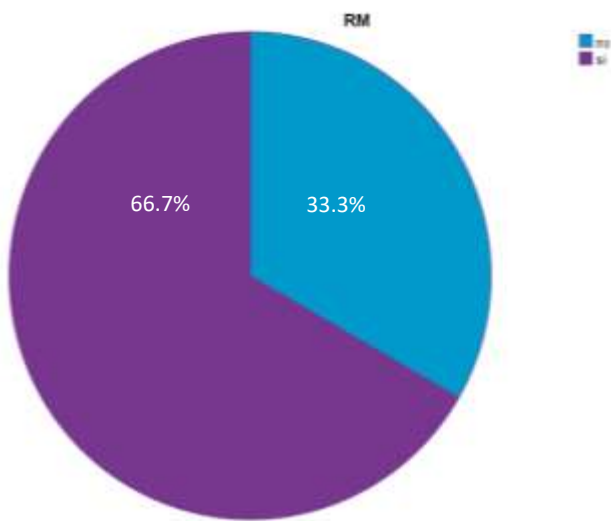


Gráfico 46. Porcentaje de pacientes con A-T a quienes se les realizó resonancia magnética.

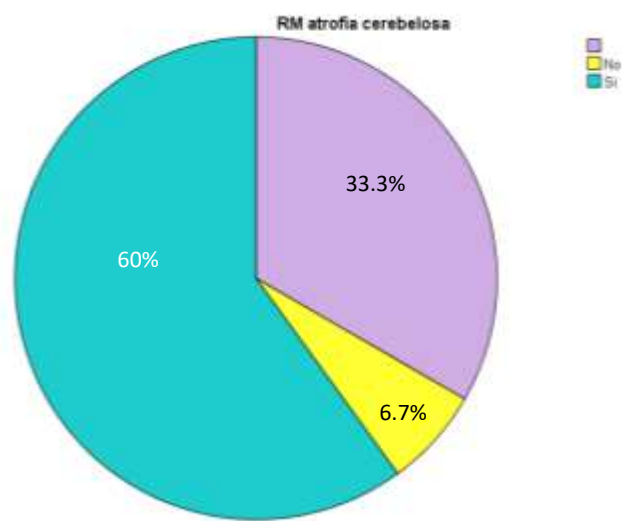


Gráfico 47. Porcentaje de pacientes que presentaron atrofia cerebelosa en la resonancia magnética.

DISCUSIÓN

El síndrome de Ataxia Telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo, neurodegenerativo, afecta por igual independientemente de la raza y/o etnia exceptuando a las poblaciones endogámicas, el 33.3% de nuestros pacientes contaban con algún grado de consanguinidad; presenta en la literatura internacional una distribución igual en hombres y mujeres, en nuestro estudio encontramos que los varones representaron el 53.3% y las mujeres el 46.6% acoplándose a lo mencionado, es descrito como un enfermedad multisistémica, sin embargo, de manera característica podemos encontrar ataxia y telangiectasias que estuvieron presentes en el 100% de nuestros pacientes, así como algún grado de inmunodeficiencia, el objetivo principal de este trabajo de investigación se cumplió al describir las características clínicas e inmunológicas de los pacientes diagnosticados con A-T en este centro de referencia nacional. Como parte de la historia clínica, una característica fundamental a interrogar se trata del antecedente de muertes tempranas en familiares, encontramos que esta característica estuvo presente en el 33.3% no concordante con la literatura en donde se reporta hasta un 70% de prevalencia, sin embargo, la ausencia no descarta el diagnóstico.

A-T se manifiesta usualmente en edad preescolar, usualmente con ataxia como la primera manifestación alrededor de los 5 años, en nuestro estudio encontramos que se manifiestan a más temprana edad con una mediana de 24 meses por lo que debemos buscar síntomas y signos iniciales en el lactante mayor y descartar este síndrome intencionadamente cuando estén presentes.

El retraso diagnóstico representa el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de A-T, en México no está descrito, en nuestro grupo de estudio encontramos una mediana de 55 meses, con un rango de 4 a 89 meses. Los pacientes diagnosticados en un periodo más breve deben la búsqueda oportuna a la relación inmediata que se hizo por parte del cuidador primario y médico de primer contacto con los casos ya confirmados o sospechosos de hermanos/primos diagnosticados con A-T.

Las caravanas de difusión iniciaron en 2009 por parte de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias en varios estados de la república mexicana hacia médicos de primer contacto, estas tienen el fin de informar acerca de los errores innatos de la inmunidad buscando mejorar el reconocimiento de síntomas y signos característicos para garantizar una referencia más oportuna a tercer nivel, nosotros encontramos una diferencia significativa dado que en los casos posteriores a esta fecha encontramos un retraso diagnóstico promedio de 55 meses, situación que se debe sobre todo al tiempo transcurrido entre el inicio de ataxia o síntomas motores y la presentación de telangiectasias que demostró ser el signo pivote para el abordaje diagnóstico de A-T. El paciente con diagnóstico más tardío que fue a los 9 años 9 meses inicio síntomas a los 8 años, siendo el paciente con el inicio más tardío del total de los estudiados, sin infecciones graves y además sin ningún antecedente heredofamiliar hallándose más tarde 2 variantes en estado heterocigoto compuesto, recordando que dentro de los amplios espectros clínicos tan variados de A-T encontramos aquellos con inmunodeficiencia leve.

Podemos confirmar que el fenotipo de A-T clásico persiste en niños mexicanos predominando la ataxia inicial y progresiva, telangiectasias en escleras y posteriormente en rostro, inmunodeficiencia con linfopenia y elevación de alfafetoproteína en esta característica en específico en la literatura se reporta esta elevación en los niños por arriba de los 8 años sin

correlacionarla con la gravedad del cuadro, en nuestra población la elevación por arriba de 5 de alfafetoproteína se halló en el 100% de los pacientes a edades inferiores.

Dentro de las características neurológicas la ataxia está presente en todos los casos por lo que es el principal dato clínico que nos debe orientar hacia la búsqueda del resto de síntomas y signos. El temblor de intención fue el signo más prevalente en nuestros pacientes, lo encontramos en el 80% de ellos, la presentación fue similar a la ataxia, progresiva en todos los casos. La presencia de nistagmos fue la tercera característica neurológica más frecuente en un 66.7% de los pacientes, a diferencia del temblor de intención hubo pacientes que presentaron nistagmos casi con el inicio de síntomas. Buscamos otras características descritas en la literatura como corea y distonía, sin embargo, no estuvieron presentes en nuestros pacientes.

Acerca de las características dermatológicas cabe mencionar que las telangiectasias estuvieron presentes en todos nuestros pacientes, llama la atención que fue el signo pivote que ayudo al clínico a iniciar el abordaje diagnóstico de error innato de la inmunidad siendo la conjunción de la ataxia y telangiectasias lo que inició la sospecha diagnóstica en nuestros pacientes. Las telangiectasias se observaron de manera inicial en las conjuntivas en todos los pacientes para posteriormente extenderse a otras áreas de la piel del rostro principalmente. La segunda característica dermatológica mas frecuente fueron las alteraciones pigmentarias que encontramos en el 80% de los pacientes, estas alteraciones consistieron en máculas hiperpigmentadas similares a las manchas café con leche de múltiple patrón de distribución, también se presentaron como manchas hipocrómicas a las que se les descartó vitíligo entre otras. Otras características descritas en la literatura como poiquilodermia y encanecimiento fueron buscadas de manera dirigida pero no se presentaron en nuestros pacientes.

Dentro de las características inmunológicas pudimos observar en nuestros pacientes que el conteo de leucocitos totales se encontraba conservado en más del 50% al momento del diagnóstico que fue cuando se recabaron los datos basales, sin embargo, pudimos observar que la linfopenia, calificada para fines de este trabajo como conteo de linfocitos totales menor a 1500 fue mucho más prevalente hasta en un 60% de los pacientes, consistente con lo descrito en estudios previos que siempre mencionan linfopenia como un hallazgo frecuente.

Todos los pacientes contaban con historia de infecciones de repetición, considerándose estas de manera subjetiva por las madres o como procesos infecciosos que pudieron ser manejados de manera ambulatoria por médicos de primer contacto, a saber, se mencionan mas de 10 cuadros infecciosos por años; para poder contabilizar la frecuencia de hospitalizaciones tomamos en cuenta únicamente aquellas que requirieran una estancia mayor a 24 horas, es decir, descartamos las estancias cortas en el área de urgencias, el rango de hospitalizaciones se encontró entre 1 y 8, llama la atención que de estas la gran mayoría se debieron a procesos infeccioso con un rango que oscila entre 1 y 6 episodios por paciente. A fin de valorar la gravedad de estas hospitalizaciones por causa infecciosa consideramos aquellos casos que hallan requerido estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos o antibiótico intravenoso de manera prolongado, estos episodios graves se presentaron en el 20% de nuestros pacientes.

Como tratamiento de soporte para la inmunodeficiencia se les inicio profilaxis antibiótica al 60% de los pacientes, todos ellos a base de trimetoprim-sulfametoxazol y en dos casos cambiado por azitromicina. La gammaglobulina sustitutiva se le inicio al 73.3% de los pacientes, la dosis oscila entre 146 mg/kgmes y 1 gr/kgmes, la administración es subcutánea y fraccionada en el mes, únicamente al paciente con la dosis más alta se le administró vía intravenosa dado el volumen, este porcentaje de 73.3% es equiparable al descrito en la literatura de 70% de los pacientes con A-T presentan una inmunodeficiencia, la cual afecta la inmunidad humoral y celular con manifestaciones variables.

Se han descrito neoplasias asociadas a A-T, dentro de las más frecuentes en la literatura están las de sistema nervioso central y las hematológicas, en nuestro estudio hallamos dos pacientes con esta complicación, representan el 13.3% del total y el diagnóstico fue precisamente un tumor de sistema nervioso central (astrocitoma anaplásico) y una neoplasia hematológica (linfoma de células T). El único paciente fallecido fue a consecuencia del proceso neoplásico.

El primer objetivo específico al que nos enfrentamos fue correlacionar las características clínicas e inmunológicas de pacientes con diagnóstico de A-T con la expresión de ATM determinada por citometría de flujo, el fenotipo clínico de ataxia y telangiectasias. Desafortunadamente la búsqueda de la expresión de proteína ATM se realizó en un paciente, representa el 6.7% de la población objetivo y no nos permite realizar la correlación de Spearman con las características clínicas elegidas previamente, la ataxia y telangiectasias por lo que no pudimos cumplir con uno de nuestros objetivos específicos.

Contamos con 5 pacientes a quienes se les realizó búsqueda de la mutación o exoma por parte del servicio de Genética del Instituto, los hallazgos encontrados fueron dos variantes en estado heterocigoto compuesto, 46 XX Inversión (7)(p15q3), 46XX t(7:14)(q13;q11.2), 46 XY (15)500-550 Bandas y C.7705_7706delGA. Proteína (p.Asp2569*). heterocigoto para c.6596_6597delCT. proteína (p.Ser2199*). Los portadores heterocigotos tienen un aumento significativo del riesgo para desarrollar cáncer, sin embargo, no encontramos esta relación entre los dos pacientes con variante heterocigota y los dos que presentaron neoplasia.

El segundo objetivo específico consistió en identificar las alteraciones inmunológicas en subpoblaciones de linfocitos e inmunoglobulinas en los pacientes con A-T al momento del diagnóstico, lo más común descrito previamente son los niveles bajos de una o más clases de inmunoglobulinas totales o subclases de IgG, subclases no se le tomaron más que a dos paciente, por lo que no lo consideramos; al percentilar las inmunoglobulinas para la edad a la cual fueron tomadas, nuevamente, como parte de los criterios diagnósticos y antes de iniciar tratamiento con gammaglobulina encontramos que la inmunoglobulina mayormente afectada fue la IgA además de la IgG. En el caso de las subpoblaciones de linfocitos es difícil establecer una opinión dado que solo están reportadas en el expediente las citometrías de 7 pacientes que representan menos del 50%, pero podemos puntualizar que de estos pacientes destaca la disminución de CD 19.

El tercer objetivo específico estriba en determinar cuáles fueron las alteraciones encontradas a nivel de sistema nervioso central en los pacientes que cuentan con resonancia magnética. La resonancia magnética como parte de la evaluación inicial se les realizó al 66.7% de los

pacientes, de estas resonancias, todas cuentan con reporte oficial con descripción de atrofia cerebelosa, en la literatura se muestra que lo más frecuente es encontrar atrofia cerebelosa difusa, predominantemente en el vermis y en los hemisferios cerebelosos, en nuestros pacientes se describieron ambas; únicamente en un paciente el abordaje se debió a sospecha de neoplasia siendo el hallazgo encontrado un astrocitoma anaplásico. El manejo empleado con nuestros pacientes fue muy similar al reportado en la literatura, obteniéndose resultados variables y dependientes de la situación específica de cada paciente, el inicio oportuno de profilaxis y reemplazo con gammaglobulina estuvo presente en la gran mayoría de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Es necesario conocer las características clínicas de los pacientes con Ataxia-Telangiectasia para poder reconocer oportunamente la posibilidad de este diagnóstico y referir al paciente al centro de referencia que lo confirme y le dé al paciente la oportunidad de iniciar el tratamiento con gammaglobulina sustitutiva y profilaxis antibiótica para mejorar su pronóstico infectológico y limitar la posibilidad de complicaciones; como lo descrito en la literatura, el deterioro neurológico es la característica que deteriora la calidad de vida más prevalente en los pacientes, progresiva y hasta el momento sin tratamiento específico que lo detenga, limite o incluso mejore. Era imperativo conocer las características de los pacientes mexicanos ya que no existía en la literatura un reporte realizado en este país que nos orientara hacia posibles diferencias o peculiaridades, sin embargo, los hallazgos encontrados hasta el momento reportan una clínica muy similar a la reportada en la literatura internacional con algunas variaciones en los niveles de inmunoglobulinas.

Los resultados obtenidos en este trabajo justifican la realización de un segundo estudio con una muestra más amplia de pacientes integrando en la medida de lo posible a los pacientes con clínica compatible tratados en otros centros hospitalarios. La A-T es hasta el momento una enfermedad irreversible, altamente incapacitante y mortal para la que no existen tratamientos eficaces, el pronóstico a largo plazo es muy pobre por lo que consideramos que debe estudiarse el beneficio de administrar un tratamiento que tenga propiedades potencialmente benéficas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Choy KR, Watters DJ. Neurodegeneration in ataxia-telangiectasia: Multiple roles of ATM kinase in cellular homeostasis: ATM and Cellular Homeostasis. *Dev Dyn* [Internet]. 2018;247(1):33–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/dvdy.24522>
2. Kumar N, Aggarwal P, Dev N, Kumar G. Ataxia telangiectasia: learning from previous mistakes. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2012;2012(dec14 1):bcr2012007246–bcr2012007246. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007246>

3. Ruiz-Botero F, Rodríguez-Guerrero JT. Nueva mutación en el gen ATM en paciente con ataxia telangiectasia: Caso clínico. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2017;88(4):524–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/s0370-41062017000400013>
4. Levy A, Lang AE. Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations: Ataxia-Telangiectasia. *Mov Disord* [Internet]. 2018;33(8):1238–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27319>
5. Hoche F, Frankenberg E, Rambow J, Theis M, Harding JA, Qirshi M, et al. Cognitive phenotype in ataxia-telangiectasia. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2014;51(3):297–310. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.027>
6. Mormina E, Petracca M, Bommarito G, Piaggio N, Cocozza S, Inglese M. Cerebellum and neurodegenerative diseases: Beyond conventional magnetic resonance imaging. *World J Radiol* [Internet]. 2017;9(10):371–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v9.i10.371>
7. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage* [Internet]. 2012;59(2):1560–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>
8. Bodranghien F, Bastian A, Casali C, Hallett M, Louis ED, Manto M, et al. Consensus paper: Revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome. *Cerebellum* [Internet]. 2016;15(3):369–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-015-0687-3>
9. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* [Internet]. 2014;13(1):151–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>
10. Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum* [Internet]. 2012;11(2):352–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-011-0260-7>
11. Hoche F, Daly MP, Chutake YK, Valera E, Sherman JC, Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective syndrome in ataxia-telangiectasia. *Cerebellum* [Internet]. 2019;18(2):225–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-018-0983-9>
12. Ghizoni Teive HA, Camargo F, Munhoz P. More than ataxia - Movement disorders in ataxia-telangiectasia.
13. Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective syndrome and the neuropsychiatry of the cerebellum. In: *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 499–511.
14. Sasihuseyinoglu AS, Yilmaz M, Bisgin A, Dogruel D, Altintas DU, Duyuler G, et al. Ataxia-telangiectasia clinical and laboratory features: Single center results. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* [Internet]. 2018;31(1):9–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/ped.2017.0788>

15. Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Ataxia telangiectasia. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2015;132:199–214. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00014-7>
16. Biton S, Barzilai A, Shiloh Y. The neurological phenotype of ataxia-telangiectasia: solving a persistent puzzle. *DNA Repair (Amst)* [Internet]. 2008;7(7):1028–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dnarep.2008.03.006>
17. Jackson TJ, Chow G, Suri M, Byrd P, Taylor MR, Whitehouse WP. Longitudinal analysis of the neurological features of ataxia-telangiectasia. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2016;58(7):690–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13052>
18. Verhagen MMM, Last JI, Hogervorst FBL, Smeets DFCM, Roeleveld N, Verheijen F, et al. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: a genotype-phenotype study. *Hum Mutat* [Internet]. 2012;33(3):561–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.22016>
19. 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* [Internet]. 2015;9:206–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.007>
20. Blignaut M, Loos B, Botchway SW, Parker AW, Huisamen B. Ataxia-Telangiectasia Mutated is located in cardiac mitochondria and impacts oxidative phosphorylation. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):4782. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-41108-1>
21. Kieslich M, Hoche F, Reichenbach J, Weidauer S, Porto L, Vlaho S, et al. Extracerebellar MRI-lesions in ataxia telangiectasia go along with deficiency of the GH/IGF-1 axis, markedly reduced body weight, high ataxia scores and advanced age. *Cerebellum* [Internet]. 2010;9(2):190–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-009-0138-0>
22. Paravisini A, Gurbindo MD. Ataxia telangiectasia. Sánchez Román S *Ataxia telangiectasia Med Clin (Barc)*. 2012;
23. Lin DDM, Barker PB, Lederman HM, Crawford TO. Cerebral abnormalities in adults with ataxia-telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2014;35(1):119–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3646>
24. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016;11(1):159. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7>
25. Schoenaker MHD, Van Os NJH, Van der Flier M, Van Deuren M, Seyger MM, Taylor AMR, et al. Telangiectasias in Ataxia Telangiectasia: Clinical significance, role of ATM deficiency and potential pathophysiological mechanisms. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2018;61(5):284–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.12.012>
26. Taylor M, Bhatt J, Brown A. Ataxia-telangiectasia in children Guidance on diagnosis and clinical care. *Ataxia-Telangiectasia Soc*;

27. García R, Hernández E, Concha A. El cerebelo y sus funciones. *Rev Medica la Univ Veracruzana*.
28. Salman MS, Tsai P. The role of the pediatric cerebellum in motor functions, cognition, and behavior: A clinical perspective. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2016;26(3):317–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2016.03.003>
29. Manto M, Mariën P. Schmahmann's syndrome - identification of the third cornerstone of clinical ataxiology. *Cerebellum Ataxias* [Internet]. 2015;2(1):2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40673-015-0023-1>
30. Manto M, Bower JM, Conforto AB. Consensus Paper: Roles of the Cerebellum in Motor Control- The Diversity of Ideas on Cerebellar.
31. Happuch -E K., Hsing-Chen SA, Ho-Ho MR. A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. *Hum Brain Mapp*.
32. Riedel MC, Ray KL, Dick AS, Sutherland MT, Hernandez Z, Fox PM, et al. Meta-analytic connectivity and behavioral parcellation of the human cerebellum. *Neuroimage* [Internet]. 2015;117:327–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.008>
33. Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron* [Internet]. 2013;80(3):807–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.044>
34. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* [Internet]. 2009;44(2):489–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>
35. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* [Internet]. 1998;121 (Pt 4):561–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
36. Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum* [Internet]. 2007;6(3):254–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14734220701490995>
37. Adamaszek M, D'Agata F, Ferrucci R, Habas C, Keulen S, Kirkby KC, et al. Consensus paper: Cerebellum and emotion. *Cerebellum* [Internet]. 2017;16(2):552–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-016-0815-8>
38. Buchbinder D, Hauck F, Albert MH, Rack A, Bakhtiar S, Shcherbina A, et al. Rubella virus-associated cutaneous granulomatous disease: A unique complication in immune-deficient patients, not limited to DNA repair disorders. *J Clin Immunol* [Internet]. 2019;39(1):81–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-018-0581-0>
39. Martín-Masot R, Cardelo Autero N, Ortiz Pérez P, Torcuato Rubio E, Vázquez Pedreño L, Gallego Fernández C, et al. Sirolimus for the treatment of juvenile polyposis in childhood. *ACG*

Case Rep J [Internet]. 2021;8(8):e00646. Available from: <http://dx.doi.org/10.14309/crj.0000000000000646>

40. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg* [Internet]. 2020;71(1):318–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2019.06.217>
41. Perlman S, Boder E, Sedgewick R, Gatti R. Chapter 19 - Ataxia-telangiectasia. *Handbook of Clinical Neurology*.
42. Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, Abolhassani H, Yazdani R, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2020;16(9):859–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2020.1810570>
43. Zhang Y, Zhang J, Wang S. The role of rapamycin in healthspan extension via the delay of organ aging. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021;70(101376):101376. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2021.101376>
44. Steenwinkel TE, Hamre KK, Werner T. The use of non-model *Drosophila* species to study natural variation in TOR pathway signaling. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(9):e0270436. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0270436>
45. Ortega MA, Fraile-Martínez O, Asúnsolo Á, Buján J, García-Honduvilla N, Coca S. Signal transduction pathways in breast cancer: The important role of PI3K/Akt/mTOR. *J Oncol* [Internet]. 2020;2020:9258396. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/9258396>
46. De La C, Córdoba EA, Medrano JA, Herrera Mora P, Gómez-Garza G, González-Serrano ME, et al. Cerebellar cognitive affective syndrome in Mexican pediatric. 2023.
47. Petley E, Yule A, Alexander S, Ojha S, Whitehouse WP. The natural history of ataxia-telangiectasia (A-T): A systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(3):e0264177. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0264177>

FIGURAS

Figura 1. Huff LA, Yan S, Clemens MG. Mechanisms of ataxia telangiectasia mutated (ATM) control in the DNA damage response to oxidative stress, epigenetic regulation, and persistent innate immune suppression following sepsis. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021;10(7):1146. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox10071146>

Figura 2. Allen DM, van Praag H, Ray J, Weaver Z, Winrow CJ, Carter TA, et al. Ataxia telangiectasia mutated is essential during adult neurogenesis. *Genes Dev* [Internet]. 2001;15(5):554–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.869001>