

Las neoplasias malignas del aparato digestivo, pese a constituir dentro del conjunto de aparatos y sistemas las más frecuentes, en especial el cáncer de estómago y de colon y recto; no han sido incluidas dentro de programas específicos, por las dificultades y complejidad de sistemas de pesquisa o detección precoz en estas patologías. No obstante, dentro de los lineamientos generales del Programa de Control de Cáncer, se recomienda para las consultas de medicina general, higiene del adulto o emergencias médicas; que a todo paciente mayor de 45 años con sintomatología digestiva persistente, deberá dársele una referencia a una consulta especializada de gastroenterología.

El Programa de Control de Cáncer ha agregado asimismo como actividad programática, la promoción de la creación de las Unidades de Cuidados Paliativos

en los hospitales oncológicos y en aquellos hospitales con especialidades oncológicas, para garantizar al paciente una atención integral y humana en todas las etapas de la enfermedad.

El Programa de Control de Cáncer tiene además una función de evaluación y control sobre las actividades asistenciales oncológicas y en los últimos años ha estado además directamente involucrado en la construcción o remodelación y dotación de los Servicios de Radioterapia y Medicina Nuclear e igualmente los de Oncología Médica en hospitales del Distrito Capital, Aragua, Carabobo, Anzoátegui, Sucre y Bolívar; así como también se encuentran en proceso de conclusión los servicios de los hospitales de Guárico, Nueva Esparta, Zulia, Portuguesa y Táchira.

Gac Méd Caracas 2013;121(1):52-56

Síndrome de ataxia telangiectasia (enfermedad de Louis Barr) Una rara facomatosis

Drs. Rafael Muci Mendoza¹, David González C.², Maria Elena Ravelo³, Nurcia Basile⁴, William Velásquez⁵

e-mail: rafael@muci.com

RESUMEN

La ataxia telangiectasia o síndrome de Louis Barr es un raro desorden neurodegenerativo de carácter autosómico recesivo, caracterizado por afectación multisistémica: neurológica, oftalmológica, inmunológica, endocrina, hepática y cutánea. El complejo clínico comprende la presencia de ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculocutáneas, enfermedad sinopulmonar crónica, elevada incidencia de neoplasias y una inmunodeficiencia combinada. Es causada por mutación en el gen de la ataxia

telangiectasia, localizado en el locus 11 q22-23, lo que da lugar a deficiencias en su expresión. Su frecuencia se calcula en 1:80 000 y 1,4 % de la población es portadora del gen. Se presenta el caso de una paciente con documentación fotográfica.

Palabras clave: Ataxia telangiectasia. Enfermedad de Louis-Bar. Inmunodeficiencia. Apraxia oculomotora congénita. Facomatosis.

¹Médico internista, neuro-oftalmólogo clínico. Director de la Unidad de Neurooftalmología del Hospital Vargas de Caracas. Escuela de Medicina José María Vargas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Correo electrónico: rafael@muci.com

²Oftalmólogo, neurooftalmólogo clínico. Adjunto a la Unidad

de Neurooftalmología.

³Jefe del Servicio de Neuropediatria. Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas.

⁴Residente de Neuropediatria. Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas.

⁵Colaborador de la Unidad de Neurooftalmología del Hospital Vargas de Caracas.

SUMMARY

The syndrome of ataxia telangiectasia or Louis Barr disease, is a rare neurodegenerative disorder autosomal recessive, characterized by multisystem involvement: neurological, immunological, endocrine, ophthalmological, hepatic and cutaneous. The clinical complex includes the presence of progressive cerebellar ataxia, ocular and cutaneous telangiectasia, chronic sinopulmonar disease, high incidence of neoplasms and combined immunodeficiency. It is caused by mutation in the gene for ataxia telangiectasia, located in the q22-23 11 locus, which leads in its expression to numerous deficiencies. Its frequency is calculated in 1:80 000, and 1.4 % of the population is a carrier of the gene. The case of a patient with photographic documentation is presented.

Key words: Ataxia telangiectasia. Louis-Bar. Immunodeficiency. Congenital óculomotor. Facomatosis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ataxia telangiectasia (AT) o enfermedad de Louis-Bar es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias óculo-cutáneas, inmunodeficiencia que predispone infecciones respiratorias recurrentes sinusales y pulmonares y diversas formas de cáncer. El desarrollo inicial de los pacientes parece ser normal hasta el comienzo de la ataxia que de modo habitual se hace aparente durante los primeros años de vida, cuando el niño comienza a caminar y progresa hasta los 10 a 12 años de edad este queda confinado a una silla de ruedas. En la medida que la ataxia progresa, la marcha es difícil y aparecen anomalías de la coordinación de los miembros. En este momento no hay signo de Romberg y los reflejos tendinosos están conservados. A medida que el niño crece, suele desarrollarse moderada coreoatetosis, enmascarada por la ataxia y que no será del todo evidente hasta cerca de la adolescencia. Los reflejos se van aboliendo hasta desarrollar una neuropatía periférica. A medida que se acercan a la edad adulta, aparece compromiso de cordones medulares posteriores, con la presencia de signo de Romberg. A nivel ocular se detecta precozmente dificultad importante para la mirada conjugada hacia los lados, superponible a la observada en la apraxia oculomotora. Este defecto es compensado con un característico movimiento en "latigazo" o rápida lateralización de la cabeza. La cara es poco expresiva, con tendencia al babeo y el lenguaje de poca fluidez.

Las telangiectasias se desarrollan entre los 3 a

6 años de edad, y afectan fundamentalmente las conjuntivas bulbares (donde grosso modo simulan el aspecto de una conjuntivitis). Más adelante aparecen en pabellones auriculares y en la superficie de flexión de los codos. La piel es hipersensible a la luz por lo que se envejece precozmente.

El diagnóstico se asienta en las manifestaciones clínicas, en pruebas de laboratorio como elevación de los niveles de alfafetoproteína y en estudios genéticos para determinar la mutación en el gen de AT.

Presentación del caso clínico

Escolar femenino de 10 años cuyos síntomas se inician a los 3 años de edad, caracterizados por torpeza motora especialmente durante la marcha colidiendo con objetos a su paso. Su pediatra le refiere a un fisiatra donde permanece en control durante 4 años sin evidenciarse mejoría. A los 5 años se nota "enrojecimiento" y prurito ocular bilateral. Es evaluada por oftalmólogo quien diagnóstica blefaritis y conjuntivitis alérgica crónica, indicando múltiples y fallidos esquemas terapéuticos. Tres años antes de la consulta, se acentúa la incoordinación motora y progresa la dificultad para la marcha aumentando la base de sustentación, que da paso a imposibilidad para la marcha independiente. Se le nota además disartria y adopción de posiciones anómalas de la cabeza realizando sacudidas para mirar hacia los lados. A la ataxia se asocia labilidad emocional, dificultades cognitivas y ausentismo escolar.

Producto de II gesta, embarazo bien controlado, complicado con infección urinaria en el primer trimestre. Obtenida por cesárea por circular de cordón bajo anestesia peridural, respira y llora al nacer con un peso de 3 250 g y talla de 50 cm. No tenía antecedentes de AT en ascendientes de primero, segundo ni tercer grado ni colaterales. Al examen físico se evidenciaron evidentes signos de disfunción neurológica, caracterizados por ataxia, dismetría, imposibilidad para la marcha independiente. Además, dislalia, bradipsiquia y ausencia de reflejos tendinosos. La sensibilidad superficial y profunda estaban conservadas y la maniobra de Romberg era positiva.

La evaluación del sistema visual sensorial aferente mostró una agudeza visual lejana con la "Prueba de la E": ojo derecho: 20/60; cercana de J-3; el ojo izquierdo de 20/40 y cercana de J-2. La visión cromática fue difícil de evaluar por su bradilalia y disartria. Las pupilas fueron isocóricas con reflejos fotomotor y de acomodación normal y sin presencia de defecto

SÍNDROME DE ATAXIA TELANGIECTASIA



Figura 1. Posición anómala de la cabeza, telangiectasias conjuntivales en sus tercios externo e interno; acercamiento fotográfico.

aferente relativo. El campo visual por confrontación fue normal al igual que el fondo ocular. A simple vista y a la biomicroscopia se observaron telangiectasias en la conjuntiva bulbar temporal y nasal de ambos ojos (Figura 1). En el área óculomotora eferente, además de la posición anómala de la cabeza y el evidente seguimiento sacádico, se notó parálisis de la mirada conjugada horizontal con preservación de los movimientos verticales, nistagmo pendular horizontal de baja amplitud y apraxia óculomotora durante las sacadas horizontales tipificada por sacudidas de la cabeza hacia los lados para lograr la fijación de objetos.

En la resonancia magnética cerebral se apreció acentuada atrofia cerebelosa (Figura 2). Un electromiograma mostró signos compatibles con neuropatía periférica: prolongación de la actividad de inserción, escasa desnervación activa, unidades

motoras de baja amplitud y aumento del porcentaje normal de polifásicos en los músculos explorados, ausencia de latencia distal sensitiva de ambos nervios surales, prolongación de las latencias motoras y enlentecimiento de la velocidad de conducción motora de los nervios ciático poplíteo externos. Estudios inmunológicos: Niveles de C3, C4, Inmunoglobulinas (G, A, M) y complemento total en rango normal; alfafetoproteína muy elevada: 147,7 ng/mL (VR: 0-10).

La epicrisis se redactó como escolar femenino cursando la segunda década de la vida quien muestra un cuadro clínico caracterizado por signos y síntomas de disfunción cerebelosa, telangiectasias conjuntivales características y evidencia por imágenes de atrofia cerebelosa que definen un síndrome de ataxia-telangiectasia o enfermedad de Louis Bar.

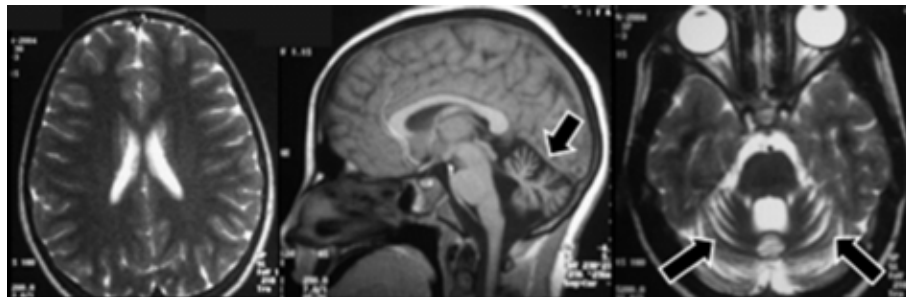


Figura 2. Resonancia magnética cerebral en proyecciones sagital y axial para mostrar la atrofia cerebelosa.

DISCUSIÓN

En 1926 Syllaba y Henner (1) publicaron las

primeras descripciones de paciente con ataxia-telangiectasia observando en 3 miembros de una familia coreoatetosis y telangiectasias oculares. Transcurrieron cerca de 15 años hasta el siguiente

informe de Louis-Bar en 1941 donde describió en un niño belga ataxia cerebelosa progresiva y telangiectasias cutáneas (2). El término de síndrome de ataxia-telangiectasia fue acuñado por Boder en 1958 (3), para describir un complejo sintomático que combina compromiso del sistema nervioso central y anomalías óculo-cutáneas lo que llena criterios para ser incluida dentro el grupo de las facomatosis (4). Está caracterizado por la aparición en la infancia de una ataxia troncal progresivamente incapacitante que a la final lleva al paciente a la postración antes de los 12 años, y por la presencia de telangiectasias oculares en la conjuntiva interpalpebral lejos del limbo, y en el septum nasal, paladar duro y blando, pabellones auriculares, mejillas y regiones antecubital y poplítea que aparecen entre los 3 y los 5 años después de la aparición de la ataxia, aunque en algunos pacientes puede ser la primera manifestación (5-8).

Desde el punto de vista genético se le considera como una condición recesiva producida por una mutación en el gen ATM en el gen en el cromosoma 11 que codifica una proteína larga de 3.056 aminoácidos y sirve de regulador del ciclo celular de control en respuesta al daño del ADN; han sido identificadas más de 200 mutaciones (9-13).

Las manifestaciones oculares han sido objeto de múltiples artículos (14-17) y las neurooftalmológicas son muy características: aunque el reflejo vestibuloocular está preservado, existe una inhabilidad para iniciar sacadas voluntarias o bajo comando. Si bien las versiones horizontales no están restringidas, cuando se le ordena al paciente hacerlas demuestra un comportamiento asinérgico conocido como apraxia oculomotora congénita. La presencia de nistagmo puede reducir la agudeza visual y trastornar la fijación. Suelen tener insuficiencia para la convergencia (18,19).

Con el progreso de la enfermedad hacen su aparición la disartria, apraxia oculomotora, nistagmo, posturas distónicas extrapiramidales y sacudidas miotónicas; la arreflexia puede estar presente pero no se considera como característica del síndrome. Muchos pacientes muestran pérdida progresiva de la función cognitiva, retardo del crecimiento pondoestatural y del desarrollo sexual no mostrando caracteres sexuales secundarios. La aparición de canas representa un signo de aceleración de la enfermedad.

La alteración inmune más frecuentemente observada entre el 50 % y 80 % de los casos es la ausencia selectiva de IgA sérica. Existen también deterioro de la inmunidad celular caracterizada

fundamentalmente por anergia en la pruebas cutáneas *in vivo* de hipersensibilidad retardada, y disminución en la respuesta proliferativa *in vivo* de los linfocitos T y B. El síndrome completo incluye hipoplasia del timo y disminución de los niveles de inmunoglobulinas circulantes: hipogammaglobulinemia, disminución de IgE e IgM, linfocitopenia y bajos niveles de células T ayudadoras (20) lo que predispone a estos pacientes a presentar infecciones sinopulmonares recurrentes, habitualmente bacterianas que ocurren aproximadamente en el 80 % de los pacientes y que resultan en bronquiectasias e insuficiencia respiratoria. Con menor frecuencia, las infecciones bacterianas pueden localizarse en otros sitios como piel, tejido óseo, tracto digestivo y genitourinario. En el 10 % al 20 % de los pacientes aparecen lesiones granulomatosas cutáneas, asociadas o no con alteraciones hepáticas.

Como en nuestro caso, es característico y muy útil para el diagnóstico positivo, el aumento de los niveles séricos de alfa-fetoproteína y del antígeno carcinoembriogénico, este último asociado a hepatopatías y hepatitis crónica. La expectativa de vida no es mayor de los 20 años y la muerte sobreviene como parte de complicaciones infecciosas generalmente bronquitis recurrentes, bronquiectasias y fibrosis pulmonar, o por la aparición de alguna neoplasia; así, en más del 50 % de los pacientes se desarrollan enfermedades neoplásicas, especialmente del sistema linforreticular, como leucemias y linfomas, fundamentalmente leucemia linfoide crónica B, leucemia prolinfocítica T, linfoma tímico y linfoma de células del manto.

No existe curación para esta enfermedad ni manera de detener su progresión. El tratamiento es sintomático y de soporte. Las terapias física y ocupacional permiten mantener la flexibilidad; igualmente, la terapia de lenguaje ayuda a controlar el flujo de aire a través de las cuerdas vocales mejorando la palabra. Si los niveles de gammaglobulina estuvieren bajos como para debilitar el sistema inmune, puede recurrirse a ella. Pueden ser de ayuda elevadas dosis de vitaminas y antioxidantes como el ácido alfa lipoico.

REFERENCIAS

1. Syllaba L, Henner K. Contribution a l'indépendance de l'athetose double idiopathique et congenitale. Rev Neurol (Paris). 1926;1:541-562.
2. Louis-Bar D. Sur syndrome progressif comprenant des telangiectasies capillaires cutanees et conjonctivales

SÍNDROME DE ATAXIA TELANGIECTASIA

- symetriques, a disposition naevoide et de troubles cerebelleux. *Confin Neurol (Basel)*. 1941;4:32-42.
3. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia: A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics*. 1958;21:526-554.
 4. Swaiman K. Síndromes neurocutáneos: facomatosis y trastornos relacionados. *Neurología pediátrica*. 2ª edición. Madrid, España: Editorial Mosby; 1996.
 5. MBecker P, Gatti C. Ataxia-telangiectasia: Diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol*. 2003;94:226-227.
 6. Harley RD, Baird HW, Craven EM. Ataxia-telangiectasia. Report of seven cases. *Arch Ophthalmol*. 1967;77:582-592.
 7. Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: Diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol*. 2003;10:173-182.
 8. Karpati G, Eisen AH, Andermann F, Bacal HL, Robb P. Ataxia-telangiectasia. Further observations and report of eight cases. *Am J Dis Child*. 1965;110:51-63.
 9. Gatti RA, Berkel I, Boder E. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature*. 1988;336:577-580.
 10. Gatti RA, Boder E, Vinters HV, Sparkes RS, Norman A, Lange K. Ataxia-telangiectasia: An interdisciplinary approach to pathogenesis. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:99-117.
 11. Tadjedin MK. Hereditary of ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). *Amer J Dis Child*. 1965;110:64-68.
 12. Sun X, Becker C, Chun H, Hwang MJ, Huo Y, Wang Z, et al. Early diagnosis of ataxia-telangiectasia using radiosensitivity testing. *J Pediatr* 2002; 140:724-731.
 13. Wegrzyn N, Crawford T, Winkelstein J, Carson K, Lederman H. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2004;144:505-511.
 14. Albert DM. Phakomatoses-ataxia-telangiectasia (Louis-Bar Syndrome). *Principles and Practice of Ophthalmology Clinical Practice*. Filadelfia: WB Saunders; 1994.
 15. Farr AK, Shalev B, Crawford TO, Lederman HM, Winkelstein JA, Repka MX. Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:891-896.
 16. Riise R, Ygge J, Lindman C. Ocular findings in norwegian patients with ataxia-telangiectasia: A 5 year prospective cohort study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:557-562.
 17. Khan AO, Oystreck DT, Koenig M, Salih MA. Ophthalmic features of ataxia telangiectasia-like disorder. *J AAPOS*. 2008;12:186-189.
 18. Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO. Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. *Ann Neurol*. 1999;46:287-295.
 19. Lewis RF, Crawford TO. Slow target-directed eye movements in ataxia-telangiectasia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:686-691.
 20. Fireman P. Ataxia-telangiectasia: A dysgamma-globulinemia with deficient Gamma 1A (B2A) Globulin. *Lancet*. 1964;1:1193-1195.