

ATAXIA-TELANGIECTASIA¹

ROGELIO H. VALENZUELA²

EN JUNIO DE 1957, Boder y Sedgwick¹ publicaron una comunicación preliminar sobre un nuevo síndrome familiar para el cual propusieron el término de ataxia-telangiectasia. Antes, 1941, Mme. Louis-Bar² había publicado un artículo sobre un caso aislado, no familiar, y en 1926 Syllaba y Henner³ describieron tres hermanos con coreoatetosis progresiva y telangiectasia ocular típica. Sin embargo, ni la primera ni los segundos, propusieron algún término para su identificación, ni les concedieron la importancia que Boder ha hecho resaltar a través de numerosas publicaciones y comunicaciones internacionales sobre esta enfermedad, mediante las cuales se conocen hoy más de 360 casos, 36 de ellos con autopsias, publicados durante los últimos diez años, en diferentes partes del mundo.⁴⁻⁷ Ataxia-telangiectasia es un síndrome caracterizado por ataxia cerebelar progresiva, que em-

pieza en la primera infancia, con también progresiva telangiectasia oculocutánea, que afecta principalmente la conjuntiva bulbar, simulando conjuntivitis, frecuentes infecciones senopulmonares incluyendo bronquiectasias, apraxia de los movimientos oculares con aparente oftalmoplejia, movimientos oculares con aparente oftalmoplejia, movimientos coreoatetóticos, facies y actitudes posturales características, lenguaje de tipo cerebeloso, deterioro mental, y comunmente cambios progénicos de la piel y del cabello.

Los estudios inmunológicos han demostrado que existe habitualmente deficiencia de inmunoglobulina A e inability para desarrollar respuestas de hipersensibilidad tardía, de manera que hoy también se cataloga a esta enfermedad como una inmunodeficiencia de IgA. Es familiar y de carácter autosómico recesivo.

Aparentemente es la única entidad de degeneración cerebelar predominante en la infancia, bien definida, y puesto que combina un trastorno del sistema nervioso central con anomalías vasculares oculocutáneas, se ha considerado dentro de las facomatosis, al lado

¹ Trabajo de sección, presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 15 de julio de 1970.

² Académico titular. Hospital General, Centro Médico "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.

de la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen, de la esclerosis tuberosa, de la enfermedad de Von Hippel-Lindau o angiomas cerebeloretiniana, y del síndrome de Stürge-Weber o angiomas encefalotrigeminal.

La coincidencia con la deficiencia de IgA puede sugerir, por otra parte, que la ataxia-telangiectasia puede ser un padecimiento de los considerados como errores genéticos del metabolismo, pero mientras no se identifique el defecto metabólico o enzimático, la curiosa asociación de lesiones cerebelosas, oculares, pulmonares y neoplásicas no puede ser satisfactoriamente explicada.

Frecuentemente coexisten neoplasias, como han sido confirmadas en los estudios necrópsicos. Así se han descrito casos en los cuales existieron leucemia, linfomas, y otros procesos neoplásicos.

Las alteraciones histológicas en el sistema nervioso central registradas en autopsias, han revelado una degeneración difusa, crónica y aparentemente primaria de la corteza cerebelar, que afecta principalmente a las células de Purkinje, tanto como a las basales y de los cestos que las rodean; no hay cambios significativos en la médula espinal y sólo en algunos casos se ha encontrado ensanchamiento de la vénulas de las leptomeninges cerebelares y materia blanca, sugestivas de verdaderas telangiectasias. Gardner y Goodman⁸ describen en biopsias de nervios la presencia de diversos citosomas citoplasmáticos en algunas célu-

las de Schwann, y en otras perineurales, musculares y endoteliales, así como degeneración mitocondrial en el axoplasma, al estudio con microscopio electrónico. La substancia blanca del cerebelo no se ha encontrado aparentemente afectada.

Clínica

La ataxia es el primer síntoma; se inicia generalmente en la primera infancia, cuando el niño empieza a caminar, entre los 12 y 14 meses de edad; es claramente de tipo cerebeloso y se aprecia tanto en la deambulación, en los intentos para iniciarla, como en la bipedestación estática; se acentúa progresivamente a través de los años y se acompaña de fatiga progresiva para la marcha, de manera que ya en la adolescencia confina al paciente a la silla de ruedas. Cuando se realiza la marcha o los movimientos de los miembros superiores, se nota cada vez más el componente de coreoatetosis, agregando a la disimetría, pero la adiadococinecia sólo se comprueba en los períodos avanzados.

La telangiectasia aparece poco después de la ataxia y se hace aparente hacia los 4 a 6 años de edad, aun cuando en algunos casos ya es notoria al segundo año; es habitualmente simétrica y bilateral, afectando principalmente las conjuntivas bulbares y algunas regiones de la cara, las mejillas o los párpados, los pabellones auriculares, a veces el cuello o las áreas antecubitales o poplíteas, y menos veces el paladar, el dorso de las manos o de

los pies. En la cara se ha observado en forma de alas de mariposa a los lados de la nariz, y en el cuello en forma de V.

Entre las alteraciones cutáneas descritas se han mencionado diferentes lesiones tales como zonas de atrofia y cambios de pigmentación, ya sea en forma de manchas acromáticas o hiper-crómicas y aún cambios de tipo escleromatoso localizados, con manchas de color café con leche. Las infecciones cutáneas son frecuentes y agregan otros disturbios inherentes: abscesos, cicatrices, dermatitis, así como en algunos casos lesiones de origen micótico o malignas.

Las infecciones senopulmonares son generalmente recurrentes; cuando se prolongan en algunos pacientes propician bronquiectasias que contribuyen a mantener la infección crónica del aparato respiratorio (Tabla I).

En los primeros años de la evolución no se encuentra deterioro mental, pero éste se empieza a hacer manifiesto en la edad escolar, aunque habitualmente no es acentuado; las pruebas psicométricas permiten identificarlo con grados variables del coeficiente intelectual.

El carácter de estas criaturas es dulce, tranquilo; son generalmente niñas apacibles que cooperan y obedecen, sin que se encuentren alteradas notoriamente sus relaciones afectivo-emocionales.

El electroencefalograma no revela alteraciones significativas y el neumoencefalograma usualmente proporciona

TABLA I
PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE LA ATAXIA-TELANGIECTASIA

<i>Síndrome heredo-familiar, caracterizado por:</i>	
1.	Ataxia cerebelosa, progresiva, que empieza en la primera infancia.
2.	Telangiectasia oculocutánea, también progresiva, bilateral.
3.	Frecuentes infecciones senopulmonares; a menudo bronquiectasias.
4.	Coreoatetosis.
5.	Inmunodeficiencia de IgA; retraso en la respuesta de hipersensibilidad.
6.	Alteraciones de tipo progérico en piel y cabello.
7.	Facies característica, apraxia de movimientos oculares, simulando oftalmoplejía.
8.	Retraso en el crecimiento; al final retraso mental.
9.	Hipoplasia o ausencia de timo.
10.	Frecuente coincidencia con neoplasias
11.	Anormalidades endocrinas; agenesia ovárica.

evidencias de discreta atrofia cerebelosa.

Neurológicamente la ataxia se aprecia fácilmente cuando el paciente camina, o cuando está quieto, aún con los ojos abiertos, pero puede exagerarse al cerrarlos; la base de sustentación se hace cada vez más amplia y los movimientos coreoatetósicos son tanto axiales como en los miembros. La dismetría es poco acentuada, el paciente es capaz de realizar movimientos complejos, pero al primer ensayo se nota lentitud. Las pruebas dedo-nariz, talón-rodilla y la reunión de las puntas de los dedos índices de las manos, después de aducción extrema de los brazos, son factibles mediante intentos lentos. La bipedestación con los ojos cerrados y los brazos extendidos hacia adelante (signo de Romberg) revela

grandes oscilaciones, y a menudo el paciente no tiene la habilidad para sostenerse en ella por más de algunos instantes.

Evolución

El curso de las manifestaciones es lento pero implacablemente progresivo. Las causas de la muerte son con frecuencia las infecciones pulmonares agudas, principalmente neumonía, que ocurren durante la adolescencia. Algunos casos han sobrevivido más allá de esta etapa y se ha registrado el de una paciente que sobrevivió 30 años. Con el mayor número de autopsias se ha conocido que la causa de la defunción se debe al desarrollo de alguna neoplasia, coincidencia que, como ya se dijo, no es infrecuente.

Diagnóstico diferencial

Con la ataxia juvenil de Friederich se puede establecer básicamente por sus siguientes caracteres: 1) es transmitida hereditariamente; 2) su principio es después del quinto año de vida; 3) no se acompaña de telangiectasias; 4) no existe coreotetosis; 5) existe ausencia o franca disminución de los reflejos; 6) hay signos de déficit piramidal; 7) existen signos de alteración de la columna y de xifoesciosis y deformaciones del pie; y 8) no se acompaña de frecuentes infecciones senopulmonares.

Respecto a las facomatosis, en la neurofibromatosis de Von Recklinghausen existen pigmentaciones cutáneas y nódulos subcutáneos a lo largo de los nervios del tronco; a menudo

hay convulsiones, complicaciones oculares incluyendo glaucoma, sordera por neuromas acústicos, otras alteraciones menores, y a veces, feocromocitoma. En la esclerosis tuberosa existe la triada de adenomas sebáceos, epilepsia y deficiencia mental. En la enfermedad de Stürge-Weber hay nevus vinosos faciales, ataques convulsivos, hemiplejía contralateral, glaucoma con exoftalmos, conducta hiperkinética y calcificaciones típicas en los hemisferios cerebrales; en la enfermedad de Von Hippel-Lindau, que rara vez empieza en la infancia, existen angiomas retinianos y quistes angiomasos o hemangioblastoma del cerebelo.

Caso clínico

Sandra Luz M.C., niña de 9 años, originaria y residente de Cerro Azul, Ver., enviada por el Dr. Rubén Sobrevilla.

Su padre, de 38 años, y su madre de 34, están aparentemente sanos. Su abuela paterna murió de cáncer de estómago y el abuelo materno falleció un año pasado por cáncer pulmonar. Dos medios hermanos tienen alteraciones de la conducta hacia la agresividad; una prima hermana padece crisis convulsivas.

Su hermana mayor, tiene 14 años, exhibe desarrollo psicomotor normal. Sandra Luz es producto del tercer embarazo, en el transcurso del cual la madre padeció vómitos casi constante-

La presente comunicación se refiere a la primera de dos pacientes con esta enfermedad, estudiadas en el servicio de Pediatría del Hospital General del Centro Médico "La Raza", en junio de 1969.

mente; el parto fue a término, eutócico y pesó al nacer 1.750 kg; el periodo neonatal fue normal. Inició la deambulaci3n a los 15 meses de edad, con inseguridad para realizarla; comenz3 a hablar al a1o y medio. En la actualidad cursa, por segunda vez, el primer a1o escolar. Ha recibido dos dosis de vacuna Salk, tres de D.P.T. sin reacciones indeseables y vacuna antivariolosa con prendimiento t3pico primario.

Desde el primer a1o de edad ha sufrido cuadros gripales frecuentes (cada dos o tres meses); a los cinco a1os padeci3 varicela y a los siete, sarampi3n.

Evoluci3n

La inseguridad en la deambulaci3n ha venido acentuándose progresivamente; la base de sustentaci3n ha sido cada vez mayor y la ni1a necesita en ocasiones el apoyo para no caerse. A los tres a1os de edad empiezan a notar sus padres el enrojecimiento permanente de sus conjuntivas. Desde los primeros meses hay sialorrea. A veces el lenguaje con bradilalia y moderada disartria. A los seis a1os aparecieron abscesos en cara posterior de t3rax, mismos que al volver a producirse en épocas posteriores; manchas hipercr3micas en cara y antebrazos y otras hipocr3micas de forma oval en diversas partes del tegumento del tronco y miembros.

Exploraci3n f3sica

Peso 17.500 kg; talla 118 cm, per3metro cefálico 48 cm (Figs. 1 y 2).

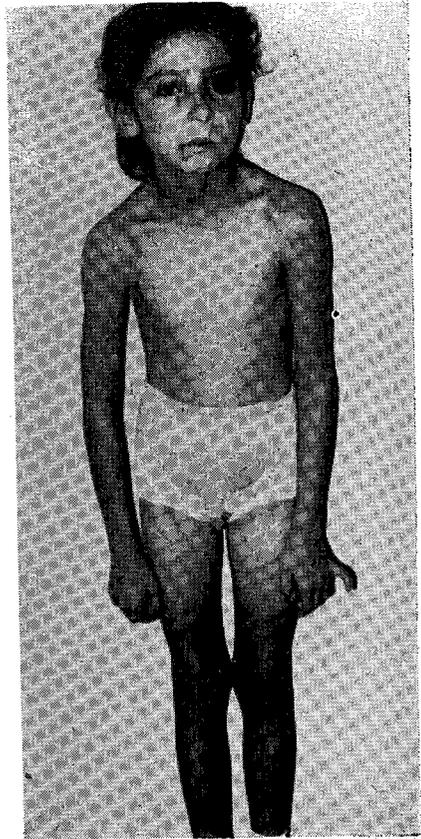


FIG. 1. Muestra el habitus exterior de la paciente y su actitud dulce. Hipotonía muscular.

La paciente representa edad un poco menor que la cronológica; está bien conformada, es de constituci3n delgada y longilínea; realiza los movimientos de las extremidades con dismetría e incoordinaci3n en grados variables, a veces del tipo coreoatet3sico; la marcha es insegura y con amplia base de sustentaci3n y oscilaci3n; oca-

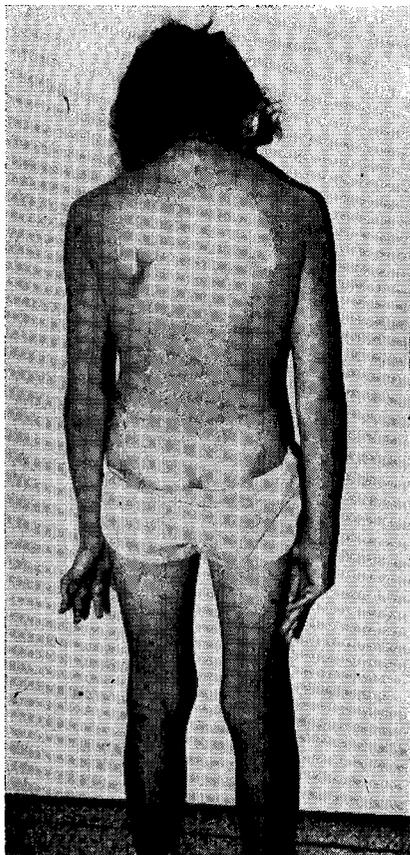


FIG. 2. La paciente vista por las caras posteriores; algunas lesiones cutáneas en dorso y miembros.

sionalmente extiende los brazos para mantener el equilibrio, tanto mientras mantiene los ojos abiertos como con ellos cerrados. La prueba de Romberg es negativa. Los movimientos de coordinación dedo-nariz, talón-rodilla, reunión de las puntas de los dedos índices después de abrir los brazos en toda su amplitud, y brincar sobre un

soló pie, son lentos y dismétricos en el primer ensayo, la pronación-supinación de los antebrazos y manos son igualmente lentos y con asimetría y adiadcocinecia muy discreta. Cuando se realiza activamente la rotación lateral brusca de la cabeza, los movimientos sincrónicos correspondientes de los globos oculares son anormalmente lentos.

La exploración física del cuello, abdomen y áreas respiratoria y cardiovascular del tórax, no revela datos anormales.

La piel es seca y el panículo adiposo escaso. Hay cicatrices de pequeñas dimensiones en cara posterior de tórax, consecutivas a abscesos previos. Manchas acrómicas en caras laterales del tórax y en raíces de miembros inferiores. Numerosas efélides en la piel de la cara (Fig. 3).

Datos de laboratorio y de exploraciones en gabinete:

Biometría hemática:

Hemoglobina	14.30 g %
Hematocrito	46
C. M. Hg.	31
Leucocitos	13,400
Segmentados	73%
Linfocitos	20
Monocitos	2
Eosinófilos	5
Plasmocitos	1
Sedimentación globular	12 mm
Urea	20 g %
Creatinina	1.2 mg%

Serología luética:

V.D.R.L. Negativa en la paciente y en su madre

Mantoux: Negativo
General de orina:



F[g. 3. Numerosas efélides en la piel facial.

Densidad	1025
pH	6
Leucocitos	5

No se observaron aminoácidos en sedimento urinario de tres muestras.

Proteínas séricas por electroforesis:

Proteínas totales	5.5 g	100 %
Alfa 2	0.56	10.3 %
Alfa 1	0.30	5.5 %
Beta	0.81	14.7 %
Gama	0.85	15.0 %
Total de globulinas	2.23	40.5 %
Albúminas	3.27	59.5 %

Radiografías de cráneo y tórax: Datos normales.

Electroencefalogramas:

Trazos obtenidos previa inducción de sueño por hidrato de cloral: el primero (25-VI-1969) presenta actividad alfa regular, 9 a 10 ciclos por segundo, simétrica en regiones posteriores y ac-

tividad rápida de bajo voltaje en regiones anteriores; datos normales. El segundo (8-VII-1969), revela actividad de 10 a 12 ciclos en ambas regiones anteriores entremezcladas con cantidad importante de ondas lentas e irregulares, simétricas bilateralmente, que a medida que profundiza el sueño parecen aumentar en predominancia y amplitud. No hay alteraciones focales ni descargas paroxísticas (Fig. 4).

Pruebas vestibulares y audiométricas: no se efectuaron por falta de cooperación de la paciente.

Estudio psicológico: Dice: "Pasa al consultorio con su madre, ya que se resiste a hacerlo sola; al efectuar la entrevista se nota que se cansa pronto; posee una buena información en relación a los hechos de la vida coti-

diana y hay buena orientación en persona, tiempo y espacio; su atención es hábil, muestra curiosidad por el material de las pruebas, colabora en lo que se le pide y parece darse cuenta de sus limitaciones, sobretodo en coordinación motriz.

“Se aplicaron las siguientes pruebas: dibujo de la figura humana, Bender, Stanford Binet, Rorschach y C. A. T.”

namiento se encuentran a un nivel de 6 años”.

“En las pruebas de dibujo, realización de la figura humana, y en la prueba de Bender se nota gran dificultad en la ejecución, le tiemblan las manos, le cuesta trabajo agarrar el lápiz y necesita ayudarse con las dos manos. Hay que insistir para que se decida a realizar los dibujos pues aparentemen-

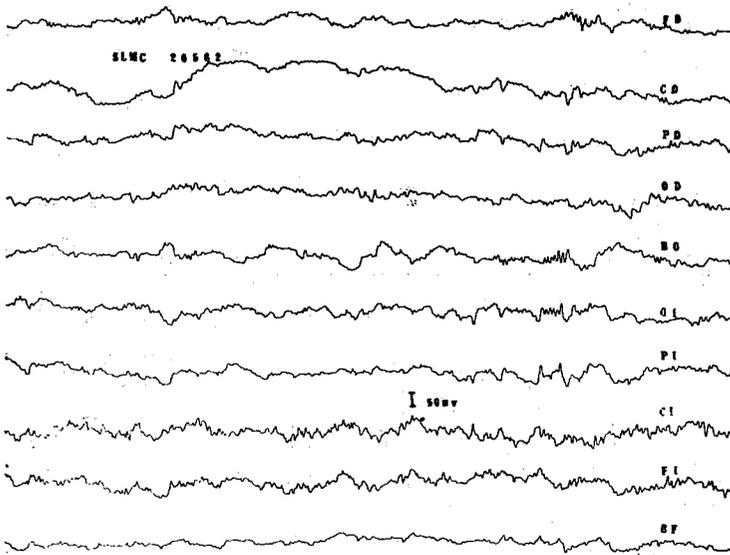


FIG. 4. Electroencefalograma, en el que no se aprecian alteraciones fecales ni descargas paroxísticas.

“Su edad mental corresponde a 6 años 1 mes (tiene actualmente edad cronológica de 9 años 7 meses), lo que equivale a cociente intelectual de 64. Sus mayores dificultades se encuentran en el aspecto visomotriz, en el cual no pasa de los 4 años 6 meses. Su comprensión general, razonamiento aritmético, vocabulario, juicio y razo-

te es consciente de su problema y no quiere quedar mal. Espontáneamente sólo pinta la cabeza de la figura pero si se le indica es capaz de poner el resto de la figura en el sitio adecuado”.

“Se da cuenta de que su cuerpo puede ser defectuoso, parece que sus relaciones se logran en un plano intelectual”.

“En la prueba de Bender se nota gran inmadurez de tipo motriz, aunque su percepción no se encuentra dañada; hay evidencia de daño neurológico severo”.

“En las pruebas proyectivas el rendimiento intelectual de Sandra corresponde al obtenido en las pruebas de inteligencia. Emocionalmente también se encuentra alrededor de los seis años. Su contacto con la realidad es sólo en las situaciones familiares, pero en las que son nuevas se desintegra, notándose entonces distorsión perceptiva y mayor depresión que la que manifiesta en otras oportunidades. Sus relaciones interpersonales son a un nivel superficial; no puede tener una relación emocional profunda. Su relación más importante es con la figura materna que, aunque a veces es ambivalente, básicamente es positiva. Necesita de mayor gratificación”.

“Hay una carga de angustia que es manejada por medio del bloqueo de sus sentimientos y a veces con distorsión de los estímulos”.

“Hay, también, depresión y gran preocupación por la muerte. La paciente está funcionando a su nivel oral dependiente y agresivo a la vez. Como mecanismo de defensa utiliza la negación”.

“Como impresión diagnóstica puede asentarse que tiene una gran inmadurez tanto intelectual como emocional, que ha sido causada por un serio daño neurológico. Como está consciente de su inadecuación esto le ha ocasionado depresión y constricción de su personalidad”.

Examen dermatológico:

Paciente de ataxia telangiectasia que muestra numerosas efélides en cara y cuello. Otras manchas de color café con leche se observan en la cara externa de brazos y las laterales del tórax; de una localizada en los primeros se tomó muestra para biopsia. En la cara posterior de tórax se aprecian cicatrices en los sitios donde la paciente tuvo abscesos (Fig. 5).

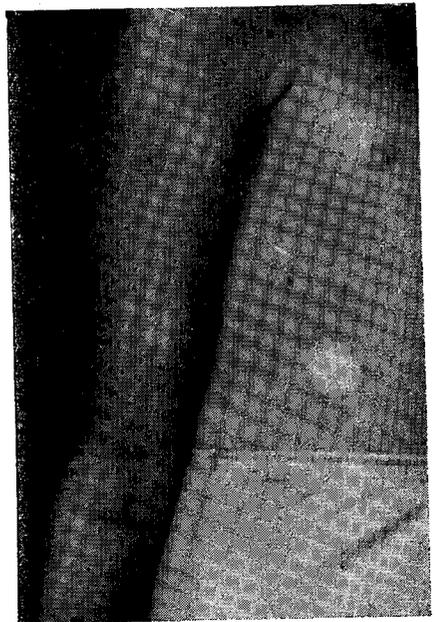


FIG. 5. Se aprecian manchas acrómicas en piel de tórax y miembro superior, similares a las que se observaron en otras regiones.

Biopsia cutánea. Descripción microscópica:

En las cortes examinadas se identifica piel cuyo epitelio poliestratificado

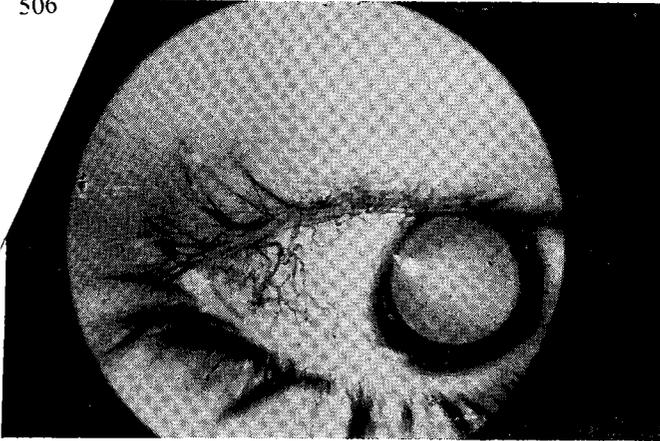


FIG. 6. Red telangiectásica en el ángulo externo del ojo izquierdo.

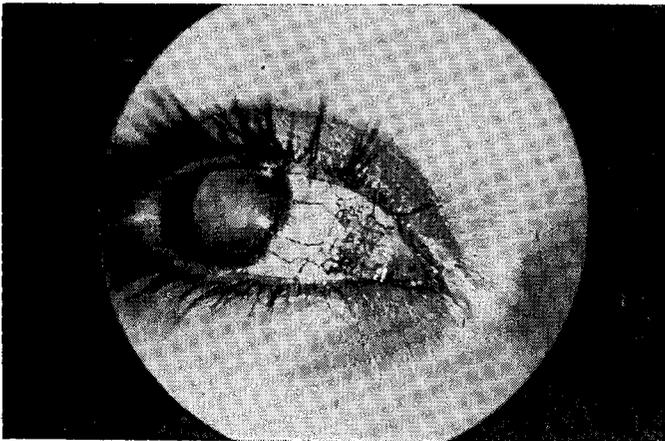


FIG. 7. Telangiectasia en la conjuntiva bulbar del ojo derecho.

plano queratinizado no exhibe alteraciones; en la capa basal se identifica aumento del pigmento melánico. La dermis papilar es de aspecto normal y en la subdermis se encuentran en moderada cantidad células redondas con abundante citoplasma y pigmento

melánico. Los anexos no presentan alteraciones, así como tampoco vasos sanguíneos.

Se concluye que prevalece movilización del pigmento a la dermis superficial; estos datos microscópicos observados son inespecíficos.

Examen oftalmológico:

Neoformación y franca dilatación de los vasos subconjuntivales y conjuntivales, con respuesta débil a la fenilefrina; los fenómenos importantes radican esencialmente en la vasodilatación y neoformación vascular venosa (telangiectasia). Fondo de ojo: vasos retinianos conservando la relación arteriovenosa, y normalidad en todas las estructuras, detalle que pudieron verse por estar en condiciones normales los medios transparentes. (Figs. 6 y 7).

El estudio genético no reveló alteraciones en su cariotipo.

El tratamiento ha sido exclusivamente el sintomático de las infecciones intercurrentes.

REFERENCIAS

1. Boder, E. y Sedgwick, R. P.: *Ataxia-telangiectasia. A familial syndrome of progressive derebellar ataxia, oculocu-*

taneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. Univer. South Calif. Bull. 9: 15, 1957.

2. Louis-Bar, D.: *Sur un syndrome progressive comprenant des telangiectasies cutanées et conjuntivales symetriques, a disposition naevoide et de trouble cerebelleux.* Confin. Neurol. 4, 1941.

3. Syllaba, L. y Henner K.: *Contribution a l'indpendence de l'athetose double idiopathique et congénitale. Atteinte familiale, syndrome dystrophique, vasculaire conjuntivale.* Rev. Neurol. 1: 541, 1926.

4. Boder, E. y Sedgwick, R. P.: *Ataxia-telangiectasia. Clinics in Developmental Medicine No. 8.* New York, Heinman Medical Books, 1963.

5. Boder, E. y Sedgwick, R. P.: *Ataxia-telangiectasia. A review of 150 cases.* Internat. Congress on the Scientific Study of Mental Retardation. Copenhagen, 1964.

6. Reed, W. B.; Epstein, M. L.; Boder, E. y Sedgwick, R. P.: *Cutaneous manifestations of ataxia-telangiectasia.* J. A. M. A. 195: 746, 1966.

7. Epstein, W. L.; Fundenberg, W. B.; Reed, W. B.; Boder, E. y Sedgwick, R. P.: *Immunologic studies in ataxia-telangiectasia.* Pediatrics. 30: 15, 1966.

He expuesto la clasificación de la diarrea en la forma que me parece más fácil y memorizable, como una orientación para el médico pediatra y para el médico general; pero a sabiendas de que no obedece a la causa irresistible de los motivos etiológicos de las verdaderas enfermedades, sino siguiendo la corriente médica aceptada hasta ahora, es decir, que es un síntoma, pero de describirla como una enfermedad.

Sin embargo, he insertado esta crítica como apéndice de mi exposición con el deseo de encontrar adeptos para una corriente rectificadora, en el gran capítulo de la diarrea en la infancia, corriente que me parece lógica, y además necesaria a corto plazo. (Gómez, F.: *Diarreas en la infancia*. GAC. MÉD. MÉX. 79:88, 1949.)