aefat
www.aefat.es

ATAXIA TELANGIECTASIA

GUÍA DE RECOMENDACIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO, ATENCIÓN CLÍNICA Y SEGUIMIENTO.

Ataxia Telangiectasia.

Guía de recomendaciones sobre el diagnóstico, atención clínica y seguimiento.

Dirigida y revisada por el **Dr. Samuel Ignacio Pascual Pascual**

Asociación Española Familia Ataxia Telangiectasia.

25 de junio de 2025

Tabla de contenido

AUTORES ..... *iv*

1. INTRODUCCIÓN *1*

2. ¿QUÉ ES LA ATAXIA TELANGIECTASIA *3*

Tabla 1. Características de la AT durante las diferentes etapas de la vida **4**

3. FORMAS CLÍNICAS DE ATAXIA TELANGIECTASIA *5*

4. DIAGNÓSTICO *9*

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la AT según la ESID **10**

5. CUIDADOS Y SEGUIMIENTO *11*

6. GENÉTICA CLÍNICA *13*

7. ASPECTOS NEUROLÓGICOS *16*

8. ASPECTOS RESPIRATORIOS *20*

Tabla 3. Principales complicaciones respiratorias de la AT **20**

Tabla 4. Valoración y seguimiento neumológico de los pacientes afectos de ataxia telangiectasia **23**

9. ASPECTOS INMUNOLÓGICOS *24*

Tabla 5. Vacunaciones recomendadas en afectados AT **25**

Tabla 6. Seguimiento inmunológico de pacientes con AT **28**

10. PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER Y TRATAMIENTO *29*

11. USO DE RAYOS X *32*

12. ANESTESIA GENERAL *33*

13. ASPECTOS DIGESTIVOS Y NUTRICIONALES *34*

14. ASPECTOS ENDOCRINOLÓGICOS *37*

15. REHABILITACIÓN.ORTOPEDIA. ESCOLIOSIS *38*

16.- TERAPIAS EN EL ENTORNO EDUCATIVO *40*

17. AUTONOMÍA PERSONAL Y SOCIALIZACIÓN *42*

18. APOYO PSICOLÓGICO *43*

Tabla 7. Etapas de la enfermedad y abordaje psicológico **44**

ANEXOS *46*

Tabla 1. Recomendaciones de evaluación tras el diagnóstico de AT **46**

Tabla 2. Ataxia telangiectasia: Seguimientos recomendados **47**

Tabla 3. Escala SARA de evaluación de Ataxia **48**

BIBLIOGRAFÍA *49*

AUTORES

Los siguientes **profesionales** han contribuido directamente en este proyecto, en la elaboración, redacción, comentarios o revisión de este documento:

Borrador, revisión y supervisión médica de la Guía: Samuel Ignacio Pascual Pascual, Ex Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz. Profesor titular Universidad Autónoma de Madrid.
Coordinación técnica del proyecto: Rosa Casbas, periodista.
Revisión final y maquetado: Equipo AEFAT

Han participado activamente en la elaboración de esta guía:

Abal Rey, Pablo. Terapeuta ocupacional y codirector de Move On. A Coruña.

Alba de la Torre, Celia. Logopeda, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Bascuñana Ambrós, Helena . Directora del Servei de Medicina Física i Rehabilitació. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Becerra Pato, Pablo. Fisioterapeuta. Ahinco-Conil. Cádiz.

Cabello Ruiz, Vanessa. Médica adjunta. Unidad de Gastroenterología y Soporte Nutricional pediátrico. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona.

Calvo, Tamara. Fisioterapeuta escolar. Vitoria (Álava).

Cámara Hijón, Carmen. Inmunóloga. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Carrasco López, Estela. Asesora Genética. Unidad Alto riesgo y Prevención del Cáncer (UARPC). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Cols Roig, María. Jefe de Servicio de Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística. Unidad de Tratamiento Integral del paciente Neuromuscular (UTIN). UFI Ventilación Mecánica Domiciliaria. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Cruellas Lapeña, Mara. Oncóloga. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Cueto-González, Anna María. Genetista. Mòdul de Consultes de Genètica Clínica i Malalties Minoritàries. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Deyà Martínez, Angela. Dra. Adjunta Unidad de Inmunología Clínica e Inmunodeficiencias Primarias. Hospital Sant Joan de Déu, Profesora asociada de la Universidad de Barcelona. Barcelona.

Díez Izquierdo, Ana. Neumóloga pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dopazo Fernández, Leire. Sección de Alergia e Inmunología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo

Doporto Fernández, Alba. Neuróloga. Hospital Público da Mariña. Burela (Lugo).

Elosegi Castellanos, Amagoia. Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo

Fernández Juan, Tamara. Psicóloga Sanitaria. Madrid.
Ferrand Ferri, Patricia. Rehabilitadora. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Gaboli, Mirella. Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Grupo de Alteraciones Congénitas de Inmunidad. Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS/ Universidad de Sevilla/CSIC Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

García-Patos Briones, Vicente. Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Catedràtico de Dermatología. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

García García, Ana Pilar. Inmunóloga. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

García Romero, Mar. Neuropediatra. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

García Sánchez, Paula. Fisioterapeuta. Sevilla.

Gascón Casaredi, Isabel. Doctora Adjunta Servicio de Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística. UFI Ventilación Mecánica Domiciliaria. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Profesora asociada de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Gómez Andrés, David. Neurólogo pediátrico. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

González Herranz, Pedro. Traumatólogo y ortopeda pediátrico. Jefe de la Unidad CSUR-COT Infantil. Hospital Teresa Herrera. CHU A Coruña

González Granado, Luis Ignacio. Facultativo especialista. Pediatría. Unidad de Inmunodeficiencias Primarias. Hospital 12 de octubre. Universidad Complutense. Madrid.

Gutiérrez Moro, Carmen. Neuropediatra. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Languilla Barrio, Leticia. Fisioterapeuta pediátrica. Fisun. Vitoria (Álava).

León Espitia, Ana María. Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Especialista en discapacidad infantil. Experto en Rehabilitación Foniátrica. Unidad de Foniatría y Logopedia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

López Seguer, Laura. Psicóloga Infanto-Juvenil. Unidad de Patología Infecciosa e inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona.

Martín-Begué, Nieves. Jefe de sección, Unidad Oftalmología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Martin-Nalda, Andrea. Inmunólogo pediátrico. Unidad de Patología Infecciosa e inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona.

Martínez-Monseny, Antonio Federico. Jefe de Genética Médica, Área de Genética. Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona.

Martínez Moreno, Mercedes. Jefa de sección de Rehabilitación Infantil. Presidenta de la Sociedad Española de Rehabilitación Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Méndez-Echevarría, Ana. Inmunología pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid

Mercadal-Hally, María. Médica adjunta, Unidad hepatología y trasplante hepático pediátrico. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Mogas Viñals, Eduard. Endocrinólogo pediátrico. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Montes Ares, Olga. Facultativo especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Montiel, Marcela Alicia. Neuróloga Infantil especializada en Trastornos del Movimiento y Neuromodulación. Buenos Aires, Argentina.

Moreno Vázquez, Ana Lola. Pediatra de Atención Primaria. Profesora asociada Universidad de Cádiz.

Neth, Olaf. Jefe de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias Pediátricas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Olbrich, Peter. Inmunólogo pediátrico. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Pauni, Micaela. Neuropediatra. Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina

Pérez-Martínez, Antonio. Jefe Servicio de Hemato-Oncología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Perrot González, Jean Claude. Área medicina física y rehabilitación. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Piedrabuena, Daiana. Fonoaudióloga. San Genaro, Argentina.

Piña Tejeiro, Nuria. Fisioterapeuta escolar. IES Juana de Castilla, Madrid

Porto, Mariela Betina. Neuróloga infantil. Sanatorio de Niños. Rosario. Argentina

Puyo Fornieles, Bárbara. Fisioterapeuta. Clinical Training Manager. Barcelona.

Quesada Espinosa, Juan Francisco. Facultativo Especialista. Sección de Genética Clínica. Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid.

Riera Castelló, Ariadna. Rehabilitadora infantil. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Rivière, Jacques Gabriel. Inmunólogo pediátrico. Unidad de Patología Infecciosa e inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona.

Rodríguez Hernández, Carmen. Jefa Inmunología, UGC Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Salvador Hernández, Héctor. Facultativo especialista, Unidad de Predisposición a Cáncer, Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

Seoane Reula, Mª Elena, Coordinadora Csur Inmunodeficiencias primarias. Unidad de Inmuno-Alergia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Soler Palacín, Pere, Jefe de Sección. Unidad de Patología Infecciosa e inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona.

Tejera Pérez, Cristina. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Naval - CHUF. Ferrol.

Toro Tamargo, Esther. Facultativo especialista. Unidad Rehabilitación Infantil y Parálisis Cerebral, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona.

Valverde Fernández, Justo. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

Varela Domínguez, Verónica. Terapeuta ocupacional. Sinapse Neurología. A Coruña.

Villar Vera, Cristina. Neuropediatra. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Verdú Amorós, Jaime. Oncohematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

¡¡¡MUCHAS GRACIAS A TODOS!!!

A nuestras chicas y chicos por su valentía y resiliencia, esperando avanzar en el conocimiento de la enfermedad y en la mejora de su calidad de vida.

A las familias y cuidadores, que con amor incondicional sostienen, acompañan y luchan a su lado.

Y a los profesionales de la salud por su compromiso con una atención humana, empática y especializada. En particular al Dr. Ignacio Pascual, supervisor médico de esta guía, por su gran implicación, sin la cual este proyecto no se hubiera hecho realidad.

aefat

1. INTRODUCCIÓN

Este documento busca **orientar a los profesionales** en el diagnóstico, manejo y tratamiento de la ataxia telangiectasia (AT) y **apoyar a las familias**, que buscan una atención de calidad para los niños, jóvenes y adultos afectados.

La AT es un **trastorno complejo y poco frecuente, progresivo y multisistémico**, causado por variantes patogénicas heredadas en un solo gen. Sus manifestaciones más destacadas e importantes son la **ataxia progresiva** (dificultad de coordinación de los movimientos), las **infecciones frecuentes** (pulmonares, oídos y senos paranasales) causadas por deficiencia inmunológica, y la presencia, normalmente a partir de los tres o cuatro años de edad, de **telangiectasias** (dilataciones vasculares) oculares y cutáneas, características de la enfermedad.

La AT también **aumenta el riesgo del desarrollo de cáncer**, especialmente de leucemias y linfomas, que llegan a aparecer en una de cada cuatro personas con la condición. También produce mayor probabilidad de desarrollar enfermedad pulmonar grave como resultado de los déficits inmunológicos y neurológicos.

Debido a que la AT es una enfermedad rara, es probable que la mayoría de los departamentos de pediatría y otros especialistas traten solo algunos pocos casos y que posean limitada experiencia personal en su tratamiento. Además, la AT es una enfermedad compleja y multisistémica que requiere de una **colaboración multidisciplinar** en su manejo. Es importante que cada especialista adquiera una comprensión de todo el espectro de alteraciones que pueden afectar al paciente, no solo de las de su campo de competencia.

Este documento se ha elaborado partiendo de guías internacionales ya existentes y ha contado con la generosa **colaboración voluntaria de más de medio centenar de facultativos especialistas y terapeutas** de toda la geografía española y Argentina que tratan a pacientes con AT y que han aceptado participar y aportar su experiencia. En respuesta al llamamiento de la **Asociación Española Familia Ataxia Telangiectasia (AEFAT**)- de la que surgió la iniciativa de esta guía y su coordinación- los profesionales han revisado los aspectos de la enfermedad que les incumben en su área. El **Dr. Samuel Ignacio Pascual** accedió a prestar su inestimable colaboración elaborando un borrador de la guía y agrupando y revisando todas las modificaciones y comentarios aportados.

Esta guía está **dirigida a médicos y otros profesionales** del sector, así como a los pacientes con esta enfermedad y, principalmente a sus **familias**, que esperamos sean vehículo de información a los sanitarios que tienen a su cargo algún caso de AT.

Las recomendaciones concretas **no deben interpretarse como de obligado cumplimiento en todos los casos** ni que deban excluirse otras sugerencias que puedan faltar. La decisión final debe ser tomada por los profesionales de la salud responsables del paciente basándose en la situación concreta del mismo y en las características del centro sanitario, tras discutir las opciones con el paciente o sus cuidadores.

Siguiendo la **estrategia del abordaje de otras enfermedades raras** [1], si bien los centros clínicos especializados pueden proporcionar todos los conocimientos esenciales, la mayor parte de la atención se proporciona generalmente a nivel local, no solo en los hospitales

comarcales o provinciales, sino también por los equipos de atención primaria, de atención social, los equipos educativos y en el domicilio del paciente. Por lo tanto, los centros especializados deberían disponer de protocolos para compartir su experiencia con los servicios locales.

Esta guía de recomendaciones pretende servir de protocolo o **base para el manejo de la enfermedad** y para el intercambio de información entre el centro especializado, los equipos locales y el paciente.

En la actualidad en España existen **centros de referencia** denominados **CSUR** (centros, servicios o unidades de referencia)" [2,3] siete de ellos de "ataxias y paraplejias espásticas", que es el grupo que engloba a la AT, y cuatro de inmunodeficiencias. Un CSUR asegura la experiencia de manejo del paciente crónico complejo y la valoración conjunta por todos los especialistas implicados en esa patología. Sin embargo, al ser la AT una enfermedad que afecta a múltiples sistemas y de muy baja prevalencia, no siempre un CSUR tiene suficiente experiencia en todos los aspectos relacionados con la AT.

Como se verá en cada uno de los apartados de esta guía de AT, todos los especialistas sugieren la conveniencia de que los **pacientes sean tratados en un "centro con experiencia",** que complemente y guíe a los hospitales o unidades locales. No es fácil aunar las peticiones de los pacientes, las opiniones o sugerencias de los especialistas que los tratan y las particularidades de la gestión sanitaria regional.

Desde AEFAT se trabaja para que algunos hospitales o algunos de estos CSUR creen **consultas multidisciplinares** o interdisciplinares para atender a los pacientes con ataxia telangiectasia, con el objetivo de reducir el número de citas con los especialistas, compartir aprendizaje sobre la enfermedad y mejorar la atención al afectado.

2. ¿QUÉ ES LA ATAXIA TELANGIECTASIA

La ataxia telangiectasia (AT) es una enfermedad compleja, y multisistémica, de **herencia autosómica recesiva**. Está causada por **variantes patogénicas en el gen ATM** (ataxia telangiectasia mutada) situado en la **región cromosómica 11q22.3-ATM**. El gen codifica una proteína quinasa, ATM, que tiene un papel crítico en la respuesta celular a factores dañinos y estresantes, especialmente a aquellos que originan roturas en la doble cadena de DNA. [4]

Se trata de una enfermedad rara con una incidencia muy variable, de 1 entre 40.000 a 1 de 300.000 nacidos. La **prevalencia** estimada es de **1-9:100.000** [5,6]. Es más frecuente en las comunidades con alta consanguinidad, como todas las enfermedades recesivas. La **frecuencia de portadores heterocigotos** (aquellos con variante patogénica en uno solo de los alelos) se estima en 1 de cada 200 personas en USA, pero en poblaciones de alta consanguinidad como Israel llega a estimarse en 1/15[7], o entre judíos de Marruecos y Túnez de 1/81[8] y en la población gitana española de 1/36 [9,10] .

La AT se caracteriza por estos **signos o síntomas muy frecuentes** [11]:

• Manifestaciones neurológicas progresivas, incluyendo **ataxia,** temblor, corea, atetosis, distonía, disartria, apraxia oculomotora y disfagia, que empeoran al pasar de la infancia a la edad adulta.

• **Telangiectasias oculocutáneas,** que aparecen habitualmente a partir de los 4 o 5 años de edad. También pueden encontrarse telangiectasias en la vejiga y otros órganos internos.

• **Infecciones recurrentes** que afectan con frecuencia pulmones, oídos y senos paranasales, y pueden causar daño pulmonar crónico y otitis crónicas que afecten a la audición.

• **Alteraciones en la inmunidad humoral y celular**, incluyendo deficiencias de inmunoglobulinas, en especial de Ig A e Ig G (especialmente subclases IgG2 e IgG4) y disminución del número de linfocitos, principalmente de células T, así como hipoplasia del timo y pobre respuesta a las vacunaciones.

• **Riesgo incrementado de desarrollar neoplasias** (alrededor del 25%), especialmente leucemias de células T y B y linfomas, pero también otros tumores sólidos y, en las mujeres, cáncer de mama.

• **Radiosensibilidad** clínica a dosis terapéuticas de radiaciones ionizantes.

• Retraso del crecimiento, déficits nutricionales y envejecimiento prematuro.

• Desarrollo puberal retrasado o incompleto. Hipogonadismo en ambos sexos.

Otras manifestaciones clínicas a resaltar, que suelen aparecer más tardíamente, son la resistencia a la insulina -con desarrollo de diabetes mellitus en alrededor del 25% de los pacientes AT adultos -, la esteatosis hepática y la escoliosis.

No todos los pacientes sufren todos estos síntomas, y el desarrollo y gravedad de los mismos varían a lo largo de la vida.

En la **tabla 1, de la guía americana de la ATCP, se resumen las características clínicas en las diferentes etapas de la vida** [12]

Tabla 1. Características de la AT durante las diferentes etapas de la vida

Esta tabla describe la presencia y progresión de diversos síntomas y problemas de salud asociados con la AT a diferentes edades. Es importante tener en cuenta que no todas las personas con AT presentan todos los síntomas, y que la aparición y la gravedad de los síntomas varían según la persona.

Características	<5 años	5-15 años	15-20 años	>20 años
Ataxia (pobre coordinación)	✓	✓	✓	✓
Deterioro de la función neurológica		✓	✓*	✓*
Inmunodeficiencia	✓	✓	✓	✓
Infecciones (nariz, seno, pulmón)	✓	✓	✓	✓
Síntomas pulmonares	✓	✓	✓	✓
Disartria (problemas del habla)		✓	✓	✓
Disfagia (problemas para masticar y tragar)		✓	✓	✓
Telangiectasias		✓	✓	✓
Fallo de crecimiento		✓	✓	
Compromiso nutricional		✓	✓	✓
Cánceres linfoides	✓	✓	✓	✓
Cánceres de tumor sólido				✓
Enfermedad hepática			✓	✓
Diabetes			✓	✓
Lípidos elevados			✓	✓

*Puede haber progresión de movimientos incontrolables adicionales o neuropatía.

3. FORMAS CLÍNICAS DE ATAXIA TELANGIECTASIA

La AT tiende a clasificarse [13] en una forma clásica y una forma variante, más leve.

La AT en su forma clásica está causada por la presencia de dos variantes patogénicas truncantes del gen que producen ausencia completa de la proteína ATM, o bien por una proteína ATM de forma mutante sin actividad quinasa. Sin embargo, en algunos casos, determinadas variantes patogénicas permiten la producción de una cantidad reducida de la proteína ATM activa, o que muestre cierta actividad quinasa. En estos casos los pacientes pueden tener un fenotipo más leve y los síntomas comienzan más tarde y/o se desarrollan más lentamente. Esta **"variante leve" de AT** es particularmente frecuente en el Reino Unido e Irlanda [14], donde puede representar un caso de cada tres de AT, en comparación con la estimación de uno de cada cinco en otras partes del mundo. La razón principal de esta peculiaridad es la incidencia relativamente frecuente en estos países de una variante patogénica particular (c.5763-1050A> G), que permite la expresión de un nivel bajo de proteína ATM normal, con actividad de la quinasa.

A.- FORMA CLÁSICA DE AT

Síntomas Neurológicos

La mayor parte de los niños con forma clásica de AT presentan **ataxia cerebelosa** como síntoma inicial, poco después de comenzar a sentarse o andar. Muestran inestabilidad progresiva, con marcha característica con amplia base de sustentación. Al principio puede confundirse con la torpeza motriz gruesa o fina que presentan al empezar a caminar muchos niños [15].

Conforme evoluciona la enfermedad en la mayoría aparecen movimientos anómalos extrapiramidales- temblor, distonía y/o coreoatetosis- y sacudidas mioclónicas. Más adelante, en la segunda década, puede aparecer parkinsonismo y polineuropatía periférica. A partir de los 8-10 años habitualmente necesitan una silla de ruedas.

Muestran alteración de la articulación del habla (**disartria**) y a partir de la adolescencia la deglución se hace lenta y dificultosa (**disfagia**), lo que puede conducir a malnutrición por ingesta insuficiente [6]

Presentan también **apraxia oculomotora** muy característica, con nistagmo horizontal, sacadas hipométricas, alteraciones de acomodación o convergencia ocular y alteración de los reflejos vestíbulo-oculares. Todas suelen empeorar con el tiempo [16,17] y producen una alteración visual compleja, afectando especialmente a la fijación ocular, que puede dificultar la lectura.

Alteraciones cognitivas y de conducta. No suele ser frecuente la limitación cognitiva, aunque sus dificultades de movilidad gruesa y fina y de expresión oral puedan aparentarla.

Predisposición a las neoplasias

Como resultado del defecto de reparación del ADN aumenta la probabilidad de transformación maligna, que se presenta en alrededor del 25% de los afectados AT [18]. Las más frecuentes en la infancia son los linfomas no-Hodgkin y las leucemias. En los adultos son más frecuentes los tumores sólidos como cáncer de mama, ovarios, gástrico, hepático, carcinoma esofágico, melanomas, leiomiomas y sarcomas [6].

Hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes: Rayos X, rayos gamma y fármacos radiomiméticos. También debida al defecto en la reparación del ADN.

Inmunodeficiencia. Es muy variable. Afecta a la inmunidad humoral, a la celular, o a ambas (combinada). En la mayor parte de los casos es estable a lo largo de la evolución [19].

1. Inmunidad humoral. La deficiencia más común consiste en una **deficiencia de inmunoglobulinas, particularmente de IgA, y de subclases de IgG (IgG2 e IgG4)** [20]. También se encuentran casos con panhipoglobulinemia similar a la que ocurre en la inmunodeficiencia común variable. Cerca del 10% de los pacientes que presentan déficit de IgG e IgA, asocian un aumento de IgM. Este fenotipo se ha asociado con un cuadro de inmunodeficiencia más grave y menor esperanza de vida.[21]

Además del descenso de inmunoglobulinas es frecuente encontrar un déficit de respuesta IgG específica frente a antígenos polisacáridos, principalmente en sujetos con déficit de IgA y de IgG2.

2. Inmunidad celular. Existe una hipoplasia tímica con linfopenia principalmente de células T (CD4+ y CD8+) que en ocasiones es progresiva [21,22].

A pesar de la inmunodeficiencia son infrecuentes las infecciones graves (bacterianas, virales y por microorganismos oportunistas). Sin embargo, sí ocurren infecciones recurrentes de oídos, senos paranasales y pulmonares, en todas las edades, tanto bacterianas como virales, que contribuyen a un **daño pulmonar progresivo**, que puede agravarse si surge aspiración broncopulmonar ocasionada por la descoordinación neurológica de masticación y deglución (Ver en el capítulo 8).

Hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes (rayos X, rayos gamma y fármacos radiomiméticos) también debida al defecto de reparación del ADN (Ver en capítulo 11)

Alteraciones endocrinológicas (ver en detalle en el capítulo 14)

1. Hipogonadismo, tanto de origen central como periférico. Ello se traduce frecuentemente en retraso del desarrollo puberal y en la adquisición de los caracteres sexuales secundarios, amenorrea, menstruaciones irregulares y/o menopausia prematura en las mujeres y posible infertilidad en ambos sexos.
2. Resistencia periférica a la insulina, que se presenta en el 25% de los adolescentes y adultos. Provoca hiperglucemia e hiperinsulinemia. Si se desarrolla diabetes mellitus rara vez llega a producir cetosis.
3. Retraso del crecimiento. Los niveles de hormona de crecimiento son más bajos de lo correspondiente a la edad y sexo, lo que disminuye la expectativa de talla adulta, a lo que hay que añadir el hipogonadismo y posibles problemas nutricionales.

4. La función tiroidea y la adrenal suelen ser normales**.** [23].

5. Alteraciones nutricionales: Desnutrición y déficit de vitaminas y minerales debido a sus problemas de alimentación.

Alteraciones cutáneas

1. Telangiectasias. Son dilataciones de los capilares de la conjuntiva ocular y piel en las zonas expuestas al sol, como cara, orejas, cuello y manos. Suelen aparecer a partir de los 4 o 5 años, no al comienzo de la enfermedad. Pueden aparecer más tarde también en otros órganos, como vejiga, sistema gastrointestinal y cerebro. [24]

2. Envejecimiento prematuro (rasgos progéricos), que es debido a la inestabilidad genética por el defecto de la reparación del ADN. Puede expresarse como encanecimiento precoz del cabello y arrugas cutáneas prematuras.

3. Manchas café con leche y manchas hipopigmentadas (vitíligo)

4.Granulomas cutáneos, descritos en algunos casos. Se piensa que están relacionados con la vacuna de virus de la varicela. [25,26] y también se han descrito tras la vacunación de la rubeola, incluso con afectación visceral [27].

5. Infecciones cutáneas tanto bacterianas como virales (verrugas por VPH).

Problemas digestivos y metabólicos

La aparición de **dificultades en la deglución** con disfagia, sialorrea y atragantamientos puede comprometer su alimentación provocando déficits nutricionales y episodios de broncoaspiración.
La elevación de enzimas hepáticas y esteatosis hepática son frecuentes en adultos AT.

Dislipemia: Pueden elevarse el colesterol LDL y los triglicéridos, contribuyendo al riesgo cardiovascular.

VARIABILIDAD INTRAFAMILIAR: El fenotipo dentro de la misma familia suele ser similar, aunque pueda haber ligeras diferencias clínicas y/o inmunológicas [28].

ESPERANZA DE VIDA: En la forma clásica de AT está reducida por las alteraciones pulmonares y predisposición al cáncer. La mayor parte de los afectados no viven más de 30 años [29,30]. Los que presentan la forma clásica con hiper IgM tienen un pronóstico peor, falleciendo la mayoría antes de los 15 años por fallo respiratorio.

B.- FORMA VARIANTE DE AT

Los primeros síntomas aparecen más tarde, hacia los 10 años o en la adolescencia. Los signos neurológicos varían, la ataxia cerebelosa puede faltar. Sin embargo, los movimientos extrapiramidales son comunes, especialmente la distonía y el temblor, así como la polineuropatía axonal motora y sensitiva. Son raros la corea y el parkinsonismo.

Otras características:

- Se encuentran telangiectasias en el 55% de los pacientes.
- Pueden presentar apraxia oculomotora, aunque también hay casos sin alteraciones de la mirada.
- No hay datos sobre afectación cognitiva ni de la conducta en la forma variante de AT.
- Los problemas de alimentación y nutrición pueden ocurrir pero muy infrecuentemente.
- Los casos con la variante de AT, que sobreviven más, tienen mayor riesgo de cáncer. En especial cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas y cáncer de próstata en los varones.
- No suele haber alteración inmunitaria ni predisposición a infecciones de vías respiratorias altas ni pulmonares.
- Tampoco hay alteraciones endocrinas. El riesgo de las mismas parece ser similar a la población general.
- No se conoce que presenten signos de envejecimiento prematuro ni mayor predisposición a la diabetes o a otras enfermedades relacionadas con la edad.
- En cambio, sí se han descrito casos con hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes.

- Como en la forma clásica, tampoco suele haber una gran variabilidad intrafamiliar de las manifestaciones clínicas [31].

La **esperanza de vida,** en base a todo lo comentado, es mayor que en la forma clásica de AT. Hay pacientes con la variante leve que llegan a vivir incluso más de 60 años.

C.- FORMAS DE ENFERMEDAD PARECIDAS A LA AT [11]

Hay una serie de enfermedades todavía más raras que están relacionadas con AT. Son causadas por variantes patogénicas en genes que codifican proteínas que interactúan con *ATM*. Estos dan lugar a síntomas y signos parecidos a los de la AT. Estas enfermedades incluyen:

1. ATLD (Ataxia-Telangiectasia like disease, enfermedad similar a AT). Es causada por variantes patogénicas del **gen *MRE11*** y produce síntomas muy similares a los de la AT, especialmente los síntomas neurológicos. La progresión de los mismos parece ser un poco más lenta que en la AT clásica. A diferencia de la AT los niveles de alfafetoproteína (AFP) son normales y la inmunidad humoral suele estar conservada, aunque suelen presentar linfopenia T.

2. AOA1 (ataxia oculomotora con apraxia de tipo 1) Causada por variantes patogénicas en el **gen *APTX*** encargado de producir una proteína llamada aprataxina. Se desarrolla por lo general en la infancia, como la AT, y provoca una gama similar de problemas motores y visuales. Sin embargo, por lo general no hay problemas inmunológicos asociados ni se desarrollan telangiectasias.

3. AOA2 (ataxia-oculomotora con apraxia de tipo 2) Tiene una serie de síntomas similares a los de AOA1. Sin embargo, tiende a desarrollarse más tarde, por lo general al principio o final de la adolescencia. Es el resultado de variantes patogénicas en otro gen, el **gen *SETX***. La AOA2 parece ser un poco más común que la AOA1.

4. DIAGNÓSTICO

La AT se sospecha por los síntomas clínicos y datos analíticos.

Los **síntomas clínicos más llamativos y característicos** son la ataxia cerebelosa, la apraxia oculomotora, las telangiectasias oculares y las infecciones recurrentes de senos paranasales y broncopulmonares.

- La **ataxia cerebelosa** es progresiva. Normalmente es evidente desde una edad temprana, a menudo cuando los niños comienzan a sentarse o permanecer de pie y se manifiesta con frecuencia en un andar tambaleante o un balanceo mientras están sentados o de pie. A pesar de que la edad a la que comienzan a caminar es normal, permanecen inestables, como si acabaran de alcanzar este hito. A diferencia de la ataxia por parálisis cerebral, en la AT los problemas empeoran con el tiempo y se acompañan de corea, distonía y temblor a medida que evoluciona la enfermedad.
- Las **anormalidades de los movimientos oculares** (apraxia oculomotora con sacadas hipométricas) les hace difícil seguir los objetos o personas, y dan un aspecto de "mirada en rueda dentada".
- **Telangiectasias** en los vasos de la conjuntiva ocular u otras áreas de la cara y las orejas, aunque no suelen aparecer hasta los cuatro o cinco años de edad.

Las **pruebas de laboratorio** muestran una **concentración elevada de alfafetoproteína (AFP)**. La AFP está permanentemente elevada, suele incrementarse a lo largo de la infancia [32] y es un marcador diagnóstico básico de la enfermedad [33].

Son así mismo características las **deficiencias en la inmunidad humoral y celular,** particularmente de una o más clases de inmunoglobulinas, siendo el **déficit de IgA** el más común junto al **déficit de IgG2 e IgG4, así como disminución del número de linfocitos T (CD4/CD8)** y a veces B.

En la primera infancia, la AT se puede confundir con una parálisis cerebral, especialmente de tipo atáxica o disquinética, con ataxias cerebelosas por otras causas, alteraciones de la coordinación motriz o dispraxia del desarrollo. El **carácter progresivo de la ataxia** y/o discinesia en un paciente sin trastorno motor previo nos indicará que no se trata de una parálisis cerebral. Pero hay que tener en cuenta que la progresión es muy lenta y variable, y no siempre es apreciable en los primeros años, ya que coincide con la adquisición de los hitos motores.

La mayoría de los niños en los que hay sospecha de ataxia cerebelosa, distonía o corea tendrán realizada por su pediatra o neuropediatra una **resonancia magnética cerebral (RM)** que mostrará **atrofia cerebelosa** y permitirá sospechar la AT, entre otras causas.

Otra investigación que puede realizarse de cara a un diagnóstico de AT es la **radiosensibilidad cromosómica**.

En la actualidad, en los centros o comunidades autónomas españolas con **cribado neonatal de inmunodeficiencia combinada grave,** la AT puede ser a veces diagnosticada presintomáticamente en el recién nacido si se detectan valores disminuidos de TRECS (círculos de escisión del receptor de célula T).

A efectos operativos se han establecido los **criterios diagnósticos del registro de la *European Society for Immunodeficiencies*** **(ESID)** [34] **(Tabla 2)** que son seguidos en diferentes protocolos hospitalarios [35,36].

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la AT según la ESID

Diagnóstico definitivo

Paciente en el que se objetive **una o más de las siguientes características**:
- Clínica sugestiva de **ataxia cerebelosa progresiva**
- Aumento de las **roturas cromosómicas** inducidas por radiación en un cultivo celular,
- **Translocación cromosómica 7;14**
- **Disminución de TRECS en el cribado neonatal**
- **Elevación de la alfafetoproteína (AFP) >2 DE** por encima del valor ajustado por edad (*)
- **RM cerebral** compatible (**atrofia cerebelosa**)

Y estudio genético en el que se confirmen **variantes patogénicas en ambos alelos del gen *ATM*** (en homocigosis o heterocigosis compuesta) (**)

Diagnóstico probable

Paciente con **ataxia cerebelosa progresiva y tres** de los cuatro criterios clínico-analíticos descritos a continuación:
- **Telangiectasias** oculares o faciales (más evidente a partir de los 4-6 años)
- **Disminución de IgA < 2 DE** por debajo del valor normal ajustado por edad
- **Elevación de AFP >2 DE** por encima del valor ajustado a la edad (*)
- Incremento en la frecuencia de **roturas cromosómicas** inducidas por radiación en cultivo celular.

Diagnóstico posible

Paciente de sexo femenino o masculino con **ataxia cerebelosa progresiva y al menos uno** de los criterios clínico-analíticos descritos a continuación:
- **Telangiectasias** oculares o faciales (más evidente a partir de los 4-5 años)
- **Disminución de IgA < 2 DE** por debajo del valor normal ajustado por edad
- **Elevación de AFP** (*),
- Incremento en la frecuencia de **roturas cromosómicas** inducidas por radiación en cultivo celular.

(*) **Alfafetoproteína (AFP) es el marcador más importante en la forma clásica de AT**, siempre está por encima de 10 ng/ml. Este parámetro solo es valorable a partir del año de edad, porque normalmente está elevada en los recién nacidos sanos y disminuye progresivamente para alcanzar el valor normal a los dos años [37]. Posteriormente aumenta su valor a lo largo de la infancia [33].

(**)*E***n caso de no disponer de la posibilidad de realizar secuenciación del gen de la ATM** el diagnóstico se basará en la presencia de **ataxia cerebelosa y dos de los siguientes criterios:**

- Telangiectasias oculocutáneas
- Alfafetoproteína elevada (*)
- Cariotipo linfocitario (translocación 7;14)
- Atrofia cerebelosa en RM cerebral

Se recomienda siempre la confirmación genética de la AT mediante la demostración de variantes patogénicas en el gen *ATM*. Las técnicas de secuenciación masiva del gen ATM han reducido en gran medida el uso de otras de otras pruebas de diagnóstico de laboratorio, tales como el análisis de la proteína ATM y su funcionalidad o el análisis de radiosensibilidad cromosómica en los linfocitos de la sangre.

En la primera infancia la AT puede simular una parálisis cerebral, especialmente de tipo atáxico, o ataxia cerebelosa por otras causas, o alteraciones de la coordinación o dispraxia del desarrollo. Algunos casos primero acuden a recibir atención médica debido a enfermedad pulmonar o por la aparición de procesos malignos.

Cuando se ha realizado un diagnóstico clínico de AT o ante la sospecha clínica razonable de AT, se debe obtener confirmación genética identificando las variantes patogénicas presentes en el gen *ATM*. El laboratorio también investigará las consecuencias de las variantes patogénicas específicas presentes en el gen ATM.

5. CUIDADOS Y SEGUIMIENTO

Véanse las **Tablas 1 y 2 del ANEXO** que muestran recomendaciones de evaluación a realizar tras el diagnóstico y la vigilancia y el seguimiento recomendado. **Asistencia a un centro terciario especializado.** Conviene que el paciente de AT, una vez diagnosticado, sea remitido por el pediatra o el especialista que lo diagnosticó a valoración por un equipo multidisciplinar de especialistas con experiencia contrastada en esta enfermedad (CSUR u otro). Esto ayudará a apoyar al equipo local, al niño con AT y a su familia.

Se recomienda que **el equipo pediátrico conste de los siguientes especialistas o pediatras con dedicación específica a la subespecialidad y con experiencia en la AT:**

- Pediatra
- Neurólogo
- Inmunólogo
- Neumólogo
- Genetista clínico
- Asesor genético
- Oftalmólogo
- Médico rehabilitador
- Fisioterapeuta
- Terapeuta ocupacional
- Logopeda
- Nutricionista
- Ortopeda
- Psicólogo
- Endocrinólogo
- Gastorenterólogo-hepatólogo

Como la AT generalmente es progresiva y causa más problemas neurológicos, respiratorios e inmunológicos a lo largo de los años, una buena práctica es establecer un "**equipo local alrededor del niño**" con seguimiento regular, compuesto por un neuropediatra y un neumólogo pediátrico locales, según sea necesario, que estarán en contacto con los servicios de atención primaria.

Después de una evaluación inicial por un **equipo multidisciplinar** experimentado en AT se recomienda su revisión periódica (v**er las tablas 1 y 2 del Anexo**), cuya frecuencia dependerá del ritmo de progresión y de las características del equipo local. Después de cada visita se enviará un informe detallando los resultados y las recomendaciones de cada especialidad al médico de referencia, al equipo local y a la familia.

Se recomienda que estos pacientes lleven consigo un **informe si consultan en un servicio de urgencias** como el propuesto por la guía ATCP (**ver Anexos**) para remarcar la importancia de evitar radiación innecesaria e iniciar antibioterapia precoz en caso de que presente una infección respiratoria [38].

También se recomienda que el clínico coordinador del seguimiento ponga al paciente y cuidadores en **contacto con la asociación AEFAT**, www.aefat.es, que agrupa a pacientes y familias en España. AEFAT, asociación sin ánimo de lucro que lucha por la investigación y por una mejor calidad de vida para los afectados, ofrece información, asesoramiento y contacto con otras familias con AT, servicio de apoyo psicológico y, además organiza eventos para recaudar fondos, sensibilizar a la sociedad y favorecer la inclusión de los afectados.

AT en el adulto

A partir de la adolescencia los pacientes se remitirán a edad variable, generalmente entre los 15 y 20 años, a un **centro de referencia especializado en adultos con AT**. Esto suele hacerse por medio de consultas de transición infantil-adulto, como en otras enfermedades crónicas en las que habitualmente los especialistas pediátricos y de adultos están presentes.

Las especialidades necesarias son, al menos:

- Neurólogo
- Neumólogo
- Inmunólogo
- Oncólogo
- Médico rehabilitador.
- Fisioterapeuta
- Foniatra/Logopeda
- Trabajador social
- Terapeuta ocupacional
- Nutricionista
- Psicólogo

Recomendaciones al equipo de atención primaria y especializada

Es vital establecer un cuidado local apropiado para asegurar que las necesidades del afectado están atendidas entre las sucesivas visitas al centro especializado. Los recursos y la organización de la asistencia sanitaria variarán de un área a otra. Esta sección describe nuestras recomendaciones generales.

Los pacientes necesitarán apoyo de un amplio número de profesionales sanitarios a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad. Los niños con AT necesitan un pediatra local de atención primaria, un neuropediatra, un inmunólogo, un neumólogo y un rehabilitador y sus equipos.

Recomendamos fundamentalmente los siguientes cuidados:

- **Cuidado respiratorio**: Una revisión respiratoria inicialmente anual y posteriormente cada 3-6 meses si está estable, o más frecuente si fuese necesario.
- **Neurología:** Una revisión por su neuropediatra al menos cada 6 meses, o más a menudo si así es requerida por el pediatra.
- **Valoración de las discapacidades** a realizar por el **neuropediatra, el médico rehabilitador y el equipo terapeútico** (fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, logopeda).
- **Inmunología:** En aquellos niños donde las infecciones recurrentes están relacionadas con la inmunodeficiencia se recomienda la participación del inmunólogo. Esto es esencial para los niños que pueden necesitar comenzar terapia de reemplazo con gammaglobulinas.
- **Terapia física, de la comunicación y nutrición:** se harán evaluaciones regulares.

Con independencia de la aparición de infecciones, todo niño diagnosticado de AT debe tener un estudio de inmunidad basal realizado en un centro especializado en inmunodeficiencias para caracterizar si existe o no inmunodeficiencia asociada y la gravedad de la misma.

Son necesarios el seguimiento por el equipo local, al menos neuropediatra, neumólogo y equipo rehabilitador, y una revisión periódica por un equipo multidisciplinar especializado en AT.

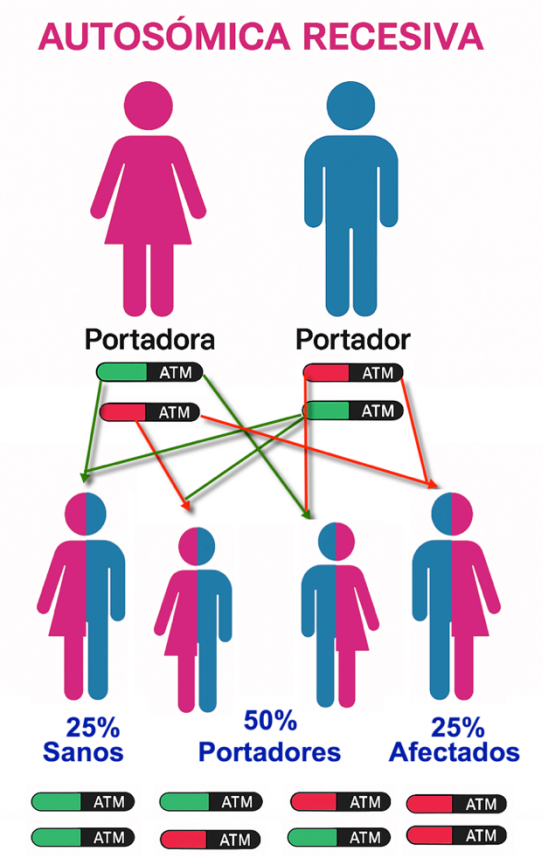
6. GENÉTICA CLÍNICA

La **valoración genética** es esencial tanto para el diagnóstico como para informar del riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores (consejo genético) y realizar el estudio y seguimiento de portadores en la familia, con el objetivo de prevenir y detectar precozmente posibles complicaciones.

1. Diagnóstico genético

El diagnóstico genético de la AT se basa en la identificación de **variantes patogénicas** o probablemente patogénicas en el **gen ATM**, **localizado en el cromosoma 11(11q22.3), que codifica la proteína ATM,** cuya principal función consiste en la detección de roturas de doble cadena de ADN, en la coordinación de los puntos de control del ciclo celular antes de la reparación y en el reclutamiento de otras proteínas que intervienen en la reparación del daño en el ADN.

Al ser una enfermedad de **herencia autosómica recesiva** se requiere la identificación de dos variantes patogénicas bialélicas en homocigosis o en heterocigosis compuesta.



Actualmente los estudios genéticos del gen ATM se realizan por secuenciación masiva en los cuales el gen ATM está incluido en un panel multigénico, o bien, cuando se realiza la secuenciación del exoma, se analiza el gen ATM en un panel virtual. El estudio de portadores se sigue realizando mediante secuenciación Sanger.

Hay descritas más de 3.000 variantes patogénicas diferentes en el gen ATM. La mayoría son variantes patogénicas puntuales o pequeñas deleciones o inserciones. Entre un 5 y un 10% de las variantes patogénicas son grandes deleciones en el gen. Este tipo de variantes patogénicas se pueden detectar mediante la secuenciación masiva, pero se deben confirmar mediante otras técnicas, como el MLPA.

Existe cierta asociación entre el tipo de variante patogénica y la presentación clínica (correlación genotipo-fenotipo), como se verá más adelante.

En los casos en los que no se detectan variantes patogénicas en el gen ATM la secuenciación masiva permite el análisis de otros genes de interés para el diagnóstico diferencial de la AT, como *APTX, FXN, PIK3R5, PNKP, SETX y TTPA*.

En algunas comunidades autónomas de España se han implantado programas de **cribado neonatal de inmunodeficiencias combinadas graves** mediante la cuantificación de TRECS (T-cell receptor excision circles). Mediante esta técnica se identifica solo el 50% de los niños con AT clásica mientras que los

casos de AT variante no se detectan en dicho cribado neonatal.

2. Asesoramiento genético

Una vez establecido el diagnóstico de AT ambos progenitores deberán ser informados en la consulta de Genética Clínica y asesoramiento genético respecto al **patrón de herencia autosómico recesivo de la AT**, del riesgo de recurrencia de esta enfermedad en nuevas gestaciones, tanto de la propia pareja de progenitores como del resto de familiares, en caso de detectar otros portadores heterocigotos. Además, deberá tenerse en cuenta que los portadores heterocigotos presentan también una mayor predisposición al cáncer [39,40] que dependerá asimismo de otros factores como la historia oncológica familiar (Véase el capítulo 10 de predisposición al cáncer).

Los resultados de estas pruebas deben ser informados a los pacientes y/o sus familias y, en particular, las implicaciones que pueden tener en la gravedad de la AT. Por ejemplo, si hay o no evidencia de la actividad quinasa ATM o si hay variantes patogénicas particulares conocidas por estar asociadas con un fenotipo más leve. Sin embargo, debe quedar claro que, en el estado actual de conocimiento, y dada la variación conocida entre individuos, incluso con las mismas variantes patogénicas, no se pueden dar pronósticos detallados, ya que no existe una estrecha correlación genotipo-fenotipo.

Es recomendable preguntar sobre la consanguinidad parental y detalles de cualquier otro familiar con enfermedades neurológicas, autoinmunes o cáncer. Para ello se debería realizar el árbol genealógico de mínimo tres generaciones.

Debe informarse la posibilidad de que los hermanos no afectados y los hermanos de los padres sean portadores de AT con el consiguiente riesgo de AT en su descendencia. En tal caso se les debe asesorar sobre cómo solicitar los estudios de portador, por referencia de su médico a su servicio regional de Genética Clínica. Los estudios de portador solo se podrán realizar a los familiares que hayan alcanzado la mayoría de edad y no están indicados en el caso de menores asintomáticos.

3. Asesoramiento reproductivo

En el caso de **embarazo espontáneo** existe una probabilidad de transmisión de la AT del 25% en cada gestación, ya que ambos progenitores son portadores de una variante patogénica. Existe además un riesgo del 50% de transmitir una sola variante patogénica a la descendencia dando lugar a un portador asintomático de la enfermedad (**ver Figura transmisión herencia autosómico recesiva**).

En caso de embarazo espontáneo se podría ofrecer un **diagnóstico prenatal** realizado a la semana 12 de gestación mediante recogida de tejido placentario (vellosidad corial), a través de una punción en el abdomen de la madre.

Esta técnica no daña al feto, pero tiene un riesgo aproximadamente del 0,5% de pérdida de la gestación. Si el feto estuviera afecto de la AT la pareja podría optar por una interrupción legal de la gestación.

La **reproducción asistida** sería otro método ofrecido a la pareja para evitar la transmisión de la enfermedad en la que se pueden ofrecer las siguientes opciones:

1. Recepción de gametos de donantes. La recepción de gametos puede ser de uno de los dos o de ambos. De esta manera se eliminaría el riesgo de transmisión de la AT en homozigosis pero en el primer caso seguiría el 50% de riesgo de transmisión de una de las variantes en el gen *ATM.*

2. Diagnóstico genético preimplantacional. Previa estimulación hormonal en la mujer para aumentar la maduración de folículos y, una vez madurados, se extraen y se realiza la fecundación *in vitro* de los óvulos maduros con espermatozoides de la pareja. Después de varios días de crecimiento del embrión en el laboratorio se realiza una biopsia a cada embrión y se procede al estudio genético. Aquellos embriones afectos de AT se descartarían y sólo serían candidatos a ser transferidos aquellos no afectos. Los embriones portadores de solo una copia del gen *ATM* para poder ser descartados precisarían una autorización de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

Correlaciones genotipo-fenotipo

En general, **las variantes patogénicas sin sentido (*nonsense)* y de cambio en el marco de lectura (*frameshift*) producen la forma clásica de AT mientras que las de cambio de sentido (*missense*) y de sitios de empalme *(splicing*) se asocian más típicamente a la forma variante de AT.**

La expresión intrafamiliar de la AT suele ser similar en todos los afectados [29,41], aunque pueden existir ciertas diferencias entre uno y otro hermano afectado.

Se conocen, entre otras, las **correlaciones siguientes de genotipo-fenotipo**:

Variante patogénica **c.3576G>A**: Los pacientes con esta mutación de sitio de empalme, en homocigosis o heterocigosis compuesta, muestran la forma clínica clásica leve, con supervivencia prolongada y menor susceptibilidad a inmunodeficiencia, a enfermedades respiratorias y cáncer [42].

Variante patogénica **c.5763-1050A>G**: Afecta a sitio de empalme. Se asocia con el fenotipo variante de AT presente en Gran Bretaña [43,44].

Heterocigosis compuesta de **c.6154G>A**; p.(Glu2052Lys) (variante de cambio de sentido) y c.7886_7890del; p.(Ile2629SerfsTer25) (variante de cambio en el marco de lectura): Produce un fenotipo variante con distonía dopa-sensible [45].

Variante patogénica **c.6200C>A**: Esta variante de cambio de sentido vista en pacientes menonitas canadienses produce una variante AT predominantemente distónica [46].

Variante **c.8147T>C**; p.(Val2716Ala): Todos los pacientes con esta variante en homocigosis o heterocigosis compuesta con otra variante patogénica tienen una forma clínica variante de AT [47].

Variante **c.7271T>G**; p.(Val2424Gly): Variante patogénica de cambio de sentido que produce una variante AT con posibilidad de normalidad de alfa-fetoproteína y alta predisposición al cáncer de mama [48].

La AT es una enfermedad autosómica recesiva, con riesgo de recurrencia del 25% en hermanos del afectado.

El estudio de las variantes patogénicas del gen puede ayudar a predecir su evolución.

7. ASPECTOS NEUROLÓGICOS

La distinción entre la forma clásica y la variante de la AT en base a los problemas neurológicos no siempre es posible, aunque sí orientativa.

Forma clásica de AT

- **Alteración de la marcha.** Generalmente los niños comienzan a andar a la edad habitual (alrededor de 10-18 meses) pero en seguida se aprecia que la inestabilidad habitual en el lactante persiste desarrollando un cuadro atáxico progresivo, lo que ocasiona caídas frecuentes[49]. La marcha empeora a partir de los 3-4 años. Se caracteriza por amplia base de sustentación y el niño se beneficiará del uso de un andador o de apoyos cada vez con más frecuencia llegando a depender de una silla de ruedas en torno a los 8 o 10 años. En niños que ya no caminan la escoliosis es común.
- Además, la mayor parte de los niños con AT tienen **movimientos y posturas anómalos** (temblor, distonía, coreoatetosis, sacudidas mioclónicas). A partir de la 2ª o 3ª décadas pueden mostrar parkinsonismo, con temblor y movimientos lentos (bradicinesia) [15,50].
- A partir de los 8-10 años puede añadirse una **polineuropatía periférica** de lento empeoramiento, con debilidad muscular, atrofia muscular distal, y pérdida de sensibilidad profunda [51]. La fuerza muscular no suele estar afectada en la infancia ni en la edad adulta temprana.
- El **cansancio** es un problema común. Los movimientos requieren más esfuerzo mental para iniciarlos y sostenerlos, por ejemplo, para hablar, escribir o hacer cualquier actividad física. También el sueño puede estar perturbado por posturas y espasmos dolorosos.
- **Lenguaje y habla:** el desarrollo temprano del lenguaje es normal pero ya a edad escolar la mayoría de los niños con AT clásica mostrarán un trastorno del habla caracterizado por un ritmo lento y una separación anormal entre sílabas y articulación imprecisa (**habla escandida o disartria cerebelosa**) y gradualmente se hace más difícil de entender para los extraños. La voz puede sonar nasal. Les resulta difícil mantener sonidos largos. A ello se une la limitación de la expresión facial y de los movimientos voluntarios, por lo que tanto **la comunicación verbal como la no verbal resultan afectadas. Sin embargo, la comunicación afectiva es muy expresiva** y refleja adecuadamente su estado de ánimo.
- **La escritura y las habilidades motoras finas** se alteran también como la marcha. Los movimientos involuntarios anómalos-como sacudidas mioclónicas, distonía, temblores y posturas rígidas- les causan dificultades escolares ya desde la educación primaria, precisando de ayuda progresiva y a la larga apoyo con ordenador y adaptaciones.
- **Movimientos oculares alterados (apraxia oculomotora):** se hacen más evidentes durante la escuela primaria, con lentitud para cambiar la dirección de la mirada, demora en iniciar el movimiento ocular y la necesidad que cambiar la posición de la cabeza para cambiar la dirección de la mirada con la consiguiente dificultad para seguir la lectura [16]. El uso de una regla o un borde recto, o aumentar el tamaño de la letra, pueden ser de ayuda.
- **Alimentación:** Empeora progresivamente. A los jóvenes les resulta más difícil alimentarse debido a las sacudidas mioclónicas, la rigidez y la ataxia. La deglución puede volverse descoordinada, lenta e incómoda, especialmente con los líquidos, causando posible aspiración. Si es el caso, se puede informar sobre la opción de una gastrostomía, que debe ser considerada más tempranamente que tarde para evitar la desnutrición y el compromiso inmune y respiratorio asociado. Algunos también desarrollan reflujo gastroesofágico, aumentando aún más el riesgo de aspiración, de esofagitis y anemia.
- **Aprendizaje y función cognitiva:** Pocos estudios han investigado la inteligencia en la AT. La cognición no se observa alterada en la infancia, pero la comunicación, la lectura y la movilidad se ven gravemente afectadas a medida que el niño crece, lo que tiene un impacto significativo

en el rendimiento intelectual, en la educación, en el ejercicio y en todas las actividades sociales y de ocio. **La evaluación de la función cognitiva es muy difícil** en los niños y jóvenes con AT y los déficits tienden a sobreestimarse por sus dificultades de comunicación. Se pueden observar déficits de memoria verbal y no verbal, de razonamiento abstracto y de funciones ejecutivas, así como de limitación cognitiva [7,52,53]. De todos modos, a diferencia de la afectación motora, los déficits lingüísticos y cognitivos tienden a ser estables, no progresivos. Las habilidades lingüísticas e intelectuales no se pierden.

- **Estado de ánimo y salud mental:** la adolescencia es un momento difícil para los jóvenes, pero especialmente cuando tienen una condición física incapacitante como es la AT.

Forma Variante AT

Como ya se ha indicado, las manifestaciones neurológicas varían y pueden comenzar en la infancia o más tardíamente en la adolescencia o edad adulta. **La ataxia cerebelosa puede estar ausente, a diferencia de la AT clásica**. L**os movimientos anómalos extrapiramidales son habituales**, especialmente la distonía y el temblor distónico. La corea y el parkinsonismo se presentan raramente. La apraxia oculomotora y nistagmo pueden estar ausentes en la variante AT [31]. Los problemas de nutrición y alimentación pueden estar presentes, pero no son frecuentes.

RECOMENDACIONES Y TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

Patrones de cuidado neurológico

Como se ha indicado, la AT causa discapacidad en el movimiento y en la escritura, y precisan por ello ser monitorizados y tratados por un **equipo multidisciplinar** en el que participen el pediatra de atención primaria, el pediatra del centro hospitalario local, el neuropediatra y especialistas pediátricos que, dependiendo de las circunstancias particulares, podrán ser los del hospital secundario o terciario. En torno al niño deben procurarse los cuidados educativos y sociales, con el apoyo médico referido.

Debe haber un profesional principal, especialista en neurodiscapacidad pediátrica, y coordinado con los profesionales locales educativos, sociales y de rehabilitación. Recomendamos una revisión de neurología pediátrica al menos cada 6 meses.

Escalas funcionales de la capacidad motora

Es necesario emplear escalas fiables, validadas, que nos permitan conocer el ritmo de progresión y de respuestas a tratamientos [54]. Desde el punto de vista motor se han usado diferentes escalas en la AT, que evalúan la ataxia, distonía, temblor, dismetría, disdiadococinesia y trastornos oculomotores: SARA [55], ICARS [56], AT NEST, índice AT [54]. Todas ellas validadas. Las dos primeras son escalas generales de ataxia que también valoran otras alteraciones como distonía y trastornos oculomotores. Se ha demostrado muy alta correlación entre SARA y AT NEST [57], por lo que **recomendamos usar la escala SARA** (**Tabla 3 en Anexos**) por ser la más breve. El neuropediatra, el médico rehabilitador, el fisioterapeuta y los terapeutas ocupacionales deben estar familiarizados con ellas.

Recomendaciones generales de manejo del trastorno motor

El tratamiento de los problemas motores debe ser multidisciplinar y consistirá principalmente en el apoyo intensivo de un médico rehabilitador, fisioterapeuta, logopeda, terapeuta ocupacional y otros profesionales de la salud, a veces combinado con terapia farmacológica.

La **rehabilitación** puede mejorar la función mediante técnicas de compensación y restauración dirigidas a mantener o mejorar el nivel de actividad. La fisioterapia y el ejercicio son vitales para mantener la fuerza muscular y la condición general y para prevenir las contracturas articulares. Los ortopedas y terapeutas ocupacionales pueden proporcionar ayudas y dispositivos apropiados para las actividades diarias y una posición adecuada para sentarse, como ortesis, sillas de ruedas, bipedestadores y ayudas de comunicación electrónica.

En cuanto a la disartria, la **logopedia** puede ayudar a mejorar la inteligibilidad del habla y dar soporte a las familias. En la mayoría de los

casos la comunicación oral es posible pero cuando la disartria es grave será conveniente plantearse sistemas de comunicación aumentativa/alternativa (SAAC).

Disfagia y malnutrición

A menudo el paciente con AT está malnutrido debido a las dificultades e incoordinación de masticación y deglución, fatigabilidad y/o mala posición. El manejo de la disfagia se podrá realizar también por el logopeda -adaptaciones posturales, funcionales, texturales y tecnológicas en la mecánica deglutoria-. El **nutricionista** deberá supervisar la alimentación adecuada- ayuda de espesantes, beber con paja, ingesta calórica suficiente y suplementos dietéticos si fuesen precisos-y el **gastroenterólogo** propondrá la **gastrostomía** cuando sea necesaria[42,58–60].

Manifestaciones cognitivo-conductuales

La discapacidad intelectual no es una característica de la AT, como se ha dicho. La valoración de habilidades cognitivas suele quedar limitada por las dificultades motoras, la disartria y las anomalías oculomotoras. Las habilidades cognitivas adquiridas no se suelen perder.

El perfil conductual de los pacientes con AT suele describirse como normal sin alteraciones. Son generalmente tranquilos, poco exigentes, socialmente receptivos, emocionalmente estables y muy afectivos y afectuosos.

Los niños con AT deben ser evaluados en cuanto al funcionamiento cognitivo y del lenguaje, así como el desarrollo socioemocional, en momentos claves como son el inicio del período escolar y al comenzar la educación secundaria. Los programas educativos deben adaptarse de acuerdo a los niveles de discapacidad. Si un niño tiene una discapacidad intelectual grave o profunda, se debe buscar una causa adicional a la AT.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

La eficacia de la farmacoterapia en los trastornos de movimiento de la AT es baja o moderada. Se han descrito pocos estudios randomizados y no randomizados al respecto [13].

1. Ataxia

En general, el tratamiento de la ataxia es difícil debido a la falta de fármacos eficaces. Se han probado **amantadina**, o **N acetil leucina** en ensayos con bajo número de pacientes o no aleatorizados. El **ribósido de nicotinamida**, una forma de vitamina B3 a 25 mg/Kg/día con máximo de 900 mg/día ha mejorado la ataxia en un solo ensayo de 25 pacientes [61]. El tratamiento con **dexametasona intraeritrocitaria** en dosis cada 3-4 semanas ha mostrado eficacia en ensayo en fase II y fase III en cuanto a mejorar la ataxia o a retardar la evolución progresiva, sin los efectos adversos de los corticoides orales, aunque por dificultades metodológicas la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa [62]. Mostró mayor eficacia en sujetos más jóvenes, de 5 a 9 años. Está pendiente de resultados de un segundo ensayo randomizado fase III que confirme su eficacia en este rango de edad.

2. Trastorno oculomotor

El nistagmus y la apraxia oculomotora generalmente no requieren tratamiento farmacológico. En caso de representar un síntoma importante puede probarse baclofeno, clonazepam y la gabapentina, si bien la ligera mejora sintomática probablemente no justifica su uso. La 4-aminopiridina mejoró la función vestibular y oculomotora en una pequeña serie de casos [63]. La Acetil-DL-leucina mostró mejoría de nistagmo en un estudio de pocos casos de AT [64].

3. Distonía

La **toxina botulínica A** es el tratamiento de primera elección para la distonía focal, con mejoras clase A (estudios randomizados doble ciego) en diferentes enfermedades, también en la AT [65]. No presenta efectos adversos significativos a dosis adecuadas. No se recomienda el uso intratecal de baclofeno. La evidencia del uso de tetrabenazina es limitada. Recientemente, se demostró que la **gabapentina** tiene efectos positivos sobre la distonía grave en los niños. El mecanismo subyacente no está claro. Se han descrito algunos pacientes con variante de ataxia

telangiectasia y distonía sensible a la dopa[45], lo que justifica un ensayo con levodopa en casos seleccionados, especialmente en distonía generalizada o multifocal.

La estimulación cerebral profunda (globo pálido interno) como tratamiento de distonía o de temblor ha sido raramente empleada, sin resultados claros en la AT [66,67].

4. Corea

No se han realizado estudios sobre el tratamiento de la corea en la AT. En la corea presente en otras enfermedades se ha utilizado **tetrabenazina** como primer fármaco a probar. Aunque sin una evidencia científica importante, casos singulares mejoran con tetrabenazina o con **amantadina**.

5. Parkinsonismo

En caso de hipomimia y bradicinesia acusados, es posible que se mejore con fármacos **agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos o L-DOPA,** como ocurre en otras formas de parkinsonismo. La amantadina mejora modestamente el parkinsonismo en la AT.

6. Temblor

Los agentes beta-bloqueantes adrenérgicos, como el **propranolol**, y benzodiacepinas como el **clonazepam** pueden reducir el temblor intencional. La **gabapentina** también puede ser eficaz. La estimulación cerebral profunda puede mejorar el temblor refractario a la medicación en los síndromes de ataxia, pero no se ha informado en la AT.

7. Mioclonías

Los medicamentos comúnmente utilizados para el tratamiento de las mioclonías son clonazepam, ácido valproico y levetiracetam. En AT se ha descrito como eficaz el tratamiento con **clonazepam** y **levetiracetam**.

8. El babeo (sialorrea) representa un problema neurológico, de comunicación y un motivo de restricción de la socialización. El tratamiento con **toxina botulínica**, sin apenas efectos adversos, o los **anticolinérgicos** orales o tópicos mediante parches, con pocos efectos adversos, están indicados. La toxina botulínica inyectada en las glándulas parótidas y submandibulares ha mostrado la mayor evidencia científica, con estudios de nivel A y B [68].

La progresión de la ataxia puede frenarse con nuevos tratamientos farmacológicos. Los otros trastornos motores, si son graves también pueden verse sustancialmente mejorados con farmacoterapia.

8. ASPECTOS RESPIRATORIOS

La afectación respiratoria en los pacientes afectos de AT es común, progresiva y multifactorial. Véase la tabla 3:

Dada la complejidad de las complicaciones en vías respiratorias de la AT, se recomienda que todos los niños sean atendidos por un neumólogo pediátrico en el hospital terciario de su zona.

Tabla 3. Principales complicaciones respiratorias de la AT [69,70]

- **Infección aguda, recurrente** y/o crónica del tracto respiratorio, en relación con la inmunodeficiencia y eliminación deficiente de secreciones
- **Síndrome de aspiración pulmonar crónico** ocasionado por la deglución alterada
- Mayor riesgo de **bronquiectasias**
- **Restricción pulmonar** asociada a escoliosis y a debilidad muscular
- **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)** (menos frecuente)
- **Enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva** como efecto secundario de tratamientos oncológicos u otros.
- **Trastornos respiratorios del sueño**

Manifestaciones clínicas en la afectación respiratoria

1. Infecciones recurrentes y posterior desarrollo de bronquiectasias

Las infecciones recurrentes son las complicaciones más frecuentes. El paciente de menor edad tiene tendencia a presentar afectación de las vías aéreas superiores mientras que los pacientes de edad más avanzada tienen mayor tendencia a presentar infecciones de la vía aérea inferior. Los virus son agentes causales de infección en los pacientes menores de 2 años. Se ha comprobado la existencia de infecciones respiratorias virales más sintomáticas en estos niños [71], que además pueden favorecer sobreinfecciones bacterianas. Desde el punto de vista de la infección bacteriana, los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en pacientes preescolares y escolares son ***Haemophilus influenzae***, ***Streptococcus pneumoniae*** y ***Staphylococcus aureus***. En adolescentes y adultos predomina el aislamiento de ***Pseudomonas aeruginosa*** [69]. La infección pulmonar está favorecida por el defecto inmunitario que presentan los pacientes, la alteración de la deglución que puede provocar broncoaspiraciones y la dificultad en la movilización de secreciones.

2. Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

Aunque menos frecuente que la anterior, hasta un 25% de los pacientes afectos de AT desarrollan EPI, que suele presentarse en la adolescencia. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y se caracterizan por la aparición de tos seca, disnea, fiebre, crepitantes, taquipnea y/o acropaquias.

En la AT existen EPIs secundarias al tratamiento con agentes quimioterápicos (bleomicina), a la inmunodeficiencia y/o al síndrome aspirativo crónico, pero también existe en estos pacientes EPI con alteraciones histológicas descritas exclusivas de la enfermedad. Se caracteriza por fibrosis pulmonar

e inflamación crónica con células linfocíticas y la presencia de células atípicas epiteliales y células intersticiales con núcleos grandes, hipercromáticos y pleomórficos. El diagnóstico de dicha entidad se realizará mediante pruebas de imagen (TC-RM), lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia pulmonar. Como diagnóstico diferencial de dicha entidad cabe destacar que la afectación pulmonar por linfoma puede mimetizar a la EPI [72].

3. Afectación neuromuscular

Existe una debilidad progresiva de la musculatura que ocasiona tos inefectiva, posturas anormales de la cabeza y tronco e insuficiencia de la musculatura bulbar respiratoria, lo puede condicionar disfagia y favorecer broncoaspiraciones silentes y escoliosis. Todo ello induce a patología pulmonar restrictiva, aparición de hipoventilación alveolar y potencial presencia de un **síndrome aspirativo crónico** que, a su vez, constituye un factor agravante para la aparición de bronquiectasias.

RECOMENDACIONES

Se considera crucial la monitorización proactiva de los pacientes y el reconocimiento precoz de la afectación pulmonar, para así prevenir el daño pulmonar irreversible (Tabla 4) [47,73] .

Dada la mayor sensibilidad a la irradiación y el riesgo aumentado de malignización debe restringirse el uso de pruebas con radiaciones ionizantes en estos pacientes. En centros con experiencia pueden realizarse **ecografías pulmonares** en lugar de radiografías de tórax para el despistaje de infección pulmonar aguda, y/o usar la **RMN pulmonar** para valorar la presencia patología parenquimatosa en sustitución del TAC torácico.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

No hay una adecuada evidencia médica sobre tratamientos de la patología respiratoria en la AT. Las recomendaciones son por extrapolación de estrategias terapéuticas ensayadas en otras enfermedades y opinión de expertos. Desde el punto de vista terapéutico se recomienda:

1. Infecciones pulmonares recurrentes-bronquiectasias

Es básico el reconocimiento e **inicio precoz del tratamiento antibiótico** de las exacerbaciones respiratorias considerando los resultados de los cultivos de las muestras respiratorias. El tratamiento de las mismas consistirá en antibioterapia, oral o endovenosa en función de la situación clínica del paciente, con duración del tratamiento prolongado (habitualmente entre 15-28 días)[74]. Debe cubrir los patógenos productores de infecciones comunitarias, incluyendo *H. influenzae*, dada la mala respuesta a la vacuna que pueden haber generado estos pacientes.

No hay estudios que avalen el uso de **tratamiento antibiótico profiláctico** en pacientes con AT. Se puede valorar el tratamiento antibiótico nebulizado en pacientes con aislamiento de determinados microrganismos patógenos susceptibles de cronificación (*P. aeruginosa* u otros patógenos). La **azitromicina** se utiliza de forma crónica por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador en pacientes con bronquiectasias, aunque no existen estudios específicos en la población afecta de AT.

En caso de infecciones fúngicas, se valorará el tratamiento específico para las mismas. Sólo se

debe pautar tratamiento antiasmático (corticoides inhalados u otros) en caso de confirmación de patología asmática añadida a la AT.

2. Enfermedad pulmonar intersticial

Una vez diagnosticada la afectación intersticial característica de la AT el tratamiento precoz con corticoides sistémicos condiciona una mejoría en la progresión clínica y radiológica de los pacientes [14,69–71].

En la literatura existe escasa evidencia sobre cuál es la pauta de tratamiento con corticoides a utilizar en casos de EPI asociada a AT. Algunas pautas que han sido utilizadas son [72,75]:

- **Pulsos endovenosos de metilprednisolona**, entre 10-30 mg/Kg/día por 3 días consecutivos en intervalos mensuales. En cuanto a la duración del tratamiento se recomienda que, una vez conseguido el control de la enfermedad, se debería reducir la dosis de metilprednisolona o aumentar el intervalo de tiempo entre los pulsos.
- **Prednisona oral** a dosis de 1-2 mg/Kg/día en 1-2 dosis, mínimo 4 semanas. Una vez conseguido el control de la enfermedad se recomienda una reducción progresiva de la dosis con la intención de reducir el riesgo de efectos secundarios.

3. Afectación respiratoria de origen neuromuscular

El tratamiento precoz con **fisioterapia respiratoria** es crucial para favorecer al drenaje de las secreciones y mantener la elasticidad de las articulaciones torácicas. Por otra parte, la asistencia a la tos según necesidades del paciente -ya sea de forma manual, instrumentada con bolsa autoinflable o asistencia mecánica de la tos- es imprescindible para evitar las complicaciones de una tos ineficaz.

En aquellos pacientes en los que se objetive la presencia de **síndrome de apneas o hipopneas durante el sueño (SAHS)** no corregible con otras intervenciones, hipoventilación alveolar y/o insuficiencia respiratoria hipercápnica estaría indicado el inicio de la **ventilación no invasiva domiciliaria**.

Debe sospecharse **aspiración broncopulmonar** si existen síntomas de disfunción bulbar respiratoria, tales como tos al comer o no tragar saliva (sialorrea). La videofluoroscopia con una exposición limitada a la radiación puede solicitarse si hay sospecha de disfagia. La **videoendoscopia de la deglución** también aporta información sin irradiar al paciente. Si el niño tiene una deglución insegura se aconseja adaptar las texturas de la dieta para evitar el riesgo de aspiración y, cuando no sea posible, deberá valorarse la alimentación mediante gastrostomía o yeyunostomía.

Tabla 4. Valoración y seguimiento neumológico de los pacientes afectos de ataxia telangiectasia

Valoración clínica	Exploraciones de Función Respiratoria	Otras exploraciones complementarias
	Espirometría en sedestación/decúbito (en pacientes colaboradores) **Pruebas de fuerza de musculatura respiratoria:** (A partir de los 5 años SNIP y a partir de los 8 años MIP y MEP) **PCF** **Gasometría capilar** en caso de clínica de TRS y/o CVF<60%. **Pletismografía-DLCO** anual (habitualmente a partir de los 8 años, en pacientes deambulantes). En pacientes con clínica de exacerbación: **Cultivo de esputo/aspirado nasofaríngeo**	**RMN de tórax:** - Basal al diagnóstico - Cada 4-5 años si el paciente no presenta clínica respiratoria - Cada 2 años si el paciente presenta clínica respiratoria **Polisomnografía (PSG)**: -Pacientes con clínica compatible con TRS o afectación de la función pulmonar (CVF<60%) o alteraciones incipientes gasométricas.

FR: frecuencia respiratoria
RMN: resonancia magnética nuclear
SNIP: presión inspiratoria nasal de olfateo
MIP: presión inspiratoria máxima
MEP: presión espiratoria máxima
PCF: peak cough flow (pico de flujo de tos)
TRS: trastorno respiratorio del sueño
CVF: capacidad vital forzada
DLCO: capacidad de difusión pulmonar de CO
SpO2: saturación de oxígeno de la hemoglobina
TcCO2: CO2 transcutáneo
EtCO2: CO2 exhalado

9. ASPECTOS INMUNOLÓGICOS [5,13,34,35,43,68,73,76]

Hasta dos tercios de los pacientes afectos presentan alteraciones del sistema inmunitario, implicando tanto la inmunidad humoral como la celular, con elevada variabilidad clínica tanto en su presentación como en su gravedad [42,77] Cierto es que el grado de inmunodeficiencia suele mantenerse estable a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Los **déficits humorales** más frecuentes son el **déficit de IgA y de IgG2**. Algunos pacientes presentan concentraciones bajas de IgG. Las de IgM suelen ser normales o elevadas, asociadas a una anomalía de recombinación. La **elevación de IgM se puede asociar con un pronóstico peor.** Los pacientes con AT suelen tener una respuesta humoral IgG específica disminuida frente a antígenos polisacáridos, con respuesta variable frente a antígenos proteicos como los presentes en las vacunas antitetánica y antidiftérica. Los pacientes con defecto humoral y patología infecciosa pueden requerir tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas.

Respecto a la **inmunidad celular**, estos pacientes suelen presentar cierto grado de **linfopenia T** - sobre todo de linfocitos T auxiliares **CD4+** - con frecuente incremento de células NK. La respuesta proliferativa a mitógenos de los linfocitos T puede encontrarse disminuida. Los valores de linfocitos B totales suelen ser normales (con aumento de la subpoblación B memoria), describiéndose ocasionalmente pacientes con valores de linfocitos B disminuidos.

Manifestaciones clínicas de inmunodeficiencia

Infecciones

Ya se ha comentado que las **infecciones bacterianas recurrentes** son las manifestaciones más frecuentes de la inmunodeficiencia en AT, sobre todo infecciones **sinopulmonares** -sinusitis, otitis y neumonías-, que pueden progresar a daño pulmonar grave - bronquiectasias y fibrosis pulmonar- y **otitis** crónica con discapacidad auditiva. Las infecciones graves como sepsis, infección osteoarticular o meningitis son raras.

Los **virus herpes** pueden ser un problema en la AT. La infección por el virus herpes simplex se describe en un 7%, aunque no suele ser grave. No han sido descritas como graves las infecciones por citomegalovirus o por virus de Epstein-Barr (VEB). En contraste con lo que ocurre en algunas otras inmunodeficiencias, la predisposición a la neoplasia linfoide en AT no parece estar causada por la susceptibilidad a la enfermedad por VEB. Los pacientes pueden presentar **verrugas** graves y persistentes, lo que indica problemas con el virus del papiloma humano.

Hasta dos tercios de los pacientes afectos presentan alteraciones del sistema inmunitario, tanto humoral como celular.

Las infecciones recurrentes son las manifestaciones más frecuentes de la inmunodeficiencia en AT.

Autoinmunidad

En común con otros estados de inmunodeficiencia asociados a disfunción de células T pueden producirse alteraciones autoinmunes. El **vitíligo** es la afectación más común. Se ha descrito **anemia hemolítica** autoinmune en algunos pacientes con AT. La **enfermedad granulomatosa cutánea**, no infecciosa, de causa desconocida, es un problema particularmente difícil de tratar.

TRATAMIENTO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES INMUNO-INFECCIOSAS

Se basan en los siguientes aspectos:

1. Vacunación del paciente y los convivientes
2. Profilaxis antiinfecciosa e inicio precoz de antibioterapia en caso de infección bacteriana
3. Tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas
4. Otros tratamientos

1. Vacunación

Vacunación del paciente

En general, las **vacunas inactivadas son seguras** en estos pacientes, aunque la respuesta puede ser inferior a la de los niños sanos. La administración de las **vacunas atenuadas** se debe valorar individualmente, aunque **se desaconsejan de forma general**.**Vacunación de los convivientes**

Se recomienda que los **convivientes** de estos pacientes reciban la **vacunación antigripal anual**, así como la **vacuna frente a SARS-CoV-2** según las recomendaciones oficiales del momento. La mayoría de las vacunas atenuadas no están **contraindicadas** en estos convivientes, a excepción de las **vacunas orales de la poliomielitis y la fiebre tifoidea**. Si se vacuna al conviviente con la **vacuna del rotavirus** debe evitarse el contacto del paciente con AT con material fecal (cambio de pañal, diarrea) durante cuatro semanas. Si aparece una erupción vacunal tras la vacunación frente al virus varicela zóster (VVZ) el conviviente debe aislarse hasta su resolución.

Igualmente se recomienda que los **profesionales sanitarios** que atienden a estos pacientes reciban anualmente la vacuna antigripal, así como la vacuna frente a SARS-CoV-2 según las recomendaciones oficiales del momento y se confirme su seropositividad a sarampión y varicela.

Tabla 5. Vacunaciones recomendadas en afectados AT

Recomendadas específicamente (1)	A valorar individualmente
Neumocócica Vacuna conjugada VNC frente a 15/20 serotipos+- vacuna neumocócica polisacárida VNP23 tras >8 semanas **Meningocócica ACYW conjugada** **Meningocócica B** **Gripe inactivada anual** **H. influenzae B** (entre los 12-59 meses) **Papilomavirus humano** **Herpes zoster** de antígeno recombinante	**TODAS LAS DE MICROORGANISMOS ATENUADOS (2, 3)** Vacunación anual frente a **SARS-COV-2** según las recomendaciones oficiales del momento

1. No existen recomendaciones claras respecto al momento idóneo de administrar las vacunas en los **pacientes en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas**, ya que las vacunas inactivadas no suelen tener interacción con la administración de inmunoglobulina. Algunos grupos proponen administrarlas coincidiendo con el valle de inmunoglobulinas mientras que otros lo hacen a mitad del ciclo de las mismas.
2. **Vacunas atenuadas:** Incluye triple vírica (sarampión, rubeola, parotiditis), varicela, fiebre amarilla, rotavirus, BCG y fiebre tifoidea oral.
3. Se valorará su administración individualmente en cada paciente y **se considera que son seguras si presentan linfocitos CD4+> 500 células/mm^3, linfocitos CD8+> 200 células/mm^3** (valores a adaptar según la edad del paciente) y una función linfoproliferativa normal. Se propone vacunar primero con la vacuna de la varicela y, si el paciente no presenta una infección por cepa vacunal, continuar con la triple vírica.

2. Profilaxis antiinfecciosa e inicio precoz de antibioterapia

La indicación de **profilaxis antibiótica debe individualizarse en cada caso** según la frecuencia y gravedad de las infecciones:

- En pacientes con **infecciones respiratorias frecuentes y/o graves,** especialmente en aquellos en los que se objetiven **bronquiectasias**, se determinarán inicialmente los valores de inmunoglobulinas séricas y subclases de IgG y la respuesta vacunal. En ausencia de hipogammaglobulinemia o de un defecto de la producción de anticuerpos se valorará iniciar **profilaxis antibiótica** con **azitromicina** o **trimetoprim-sulfametoxazo**l a dosis de profilaxis antibacteriana.
- En pacientes con un defecto de la respuesta vacunal/hipogammaglobulinemia que ya se encuentren en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas y valores de IgG valle adecuados, pero que no controlen la patología respiratoria, se valorará añadir dicha profilaxis antibiótica a su tratamiento sustitutivo.

La indicación de **azitromicina**, por su efecto antiinflamatorio y su posible efecto beneficioso en la reducción de exacerbaciones respiratorias en pacientes con bronquiectasias, se valorará individualmente con el neumólogo. Aunque su uso se ha extendido en la práctica clínica habitual de los pacientes con AT no existen ensayos clínicos relevantes que aporten evidencia al respecto.

Como se ha comentado anteriormente, el grado de linfopenia T es muy variable entre pacientes con AT. La incidencia de infecciones oportunistas como la infección por *Pneumocystis jirovecii* es muy baja y por ello, pese a la escasa literatura existente, no se recomienda el uso universal de **trimetoprim-sulfametoxazol** profiláctico para esta indicación, debiéndose considerar de forma individualizada según el estado inmunológico del paciente y según el grado de linfopenia y a valorar sobre todo si los valores de CD4+ se encuentran por debajo de 200 células/mm^3 (o <15% en los menores de 6 años).

No existe evidencia suficiente que apoye el uso de antifúngicos y/o antivirales de forma profiláctica en pacientes con AT.

En caso de **sospecha de proceso infeccioso bacteriano** se recomienda el **inicio precoz de la antibioterapia** –previa extracción de los estudios microbiológicos pertinentes- para la cobertura de los microorganismos más habituales y según la epidemiología del centro. Si se dispone de resultados microbiológicos que lo permitan siempre se deberá adecuar la antibioterapia utilizando aquellos antibióticos de menor espectro.

3. Tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas

La indicación e inicio de terapia con inmunoglobulinas debe establecerse de forma individualizada de acuerdo a la situación clínica y analítica de cada paciente.

- Se valorará de manera prioritaria en pacientes con hipogammaglobulinemia (se considerará a partir de -2DE de la normalidad para la edad del paciente), con antecedentes de infecciones de repetición y/o graves y/o déficit de producción de anticuerpos ante antígenos vacunales.
- Unas **concentraciones de IgG total inferiores a 250 mg/dl en mayores de 4 años** debe hacer que se priorice la indicación del tratamiento sustitutivo en estos pacientes.

- En pacientes con valores bajos, pero superiores a esta cifra, se recomienda la realización de un estudio previo completo de la respuesta vacunal para valorar la necesidad de iniciar el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas.
- Si se considera la terapia con inmunoglobulinas la pauta recomendada es la habitual para las inmunodeficiencias primarias en la unidad correspondiente, valorando la opción de **vía intravenosa o subcutánea** según preferencias del paciente y/o su familia con objetivo de **mantener valores IgG total >800 mg/dl o incluso 1000 mg/dl si existen infecciones ORL o neumonías de repetición por microoganismos encapsulados.**
- En pacientes con un defecto de la respuesta vacunal/hipogammaglobulinemia que ya se encuentren en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, pero que a pesar de ello presenten infecciones respiratorias frecuentes y/o graves, especialmente en aquellos en los que se objetiven bronquiectasias, se valorará añadir **profilaxis antibiótica** a su tratamiento sustitutivo.

4. Otros tratamientos

Los resultados actuales del **trasplante de progenitores hematopoyéticos** en pacientes con AT no permiten recomendarlo como un tratamiento estándar. En la actualidad se están realizando diversos ensayos clínicos de terapia génica y otras opciones terapéuticas paliativas pendientes de resultados.

SEGUIMIENTO INMUNOLÓGICO DE LA AT

La AT es una enfermedad compleja, por lo que debe realizarse un seguimiento en un centro de referencia con experiencia y capacidad para incluir y coordinar todos los cuidados que puedan requerir a lo largo de la enfermedad, siendo muy importante que exista un **plan de transición para cuando alcancen la edad adulta** y sigan controles en unidades de adultos.

Los pacientes con AT pueden tener un grado variable de linfopenia T, siendo en algunos casos muy acusada y cumpliendo criterios de inmunodeficiencia combinada. La evaluación de la inmunidad humoral es muy importante para ver qué pacientes se pueden beneficiar de gammaglobulinas sustitutivas y minimizar así el riesgo de infecciones

En la tabla 6 se propone un esquema de las visitas y pruebas a realizar en el seguimiento inmunológico de los pacientes.

Tabla 6. Seguimiento inmunológico de pacientes con AT

Evaluación clínica	Exploraciones complementarias	Comentarios
Evaluación clínica + peso y talla cada 3-6 meses	**<u>Entre 0 y 2 años de edad</u>** **Inmunoglobulinas plasmáticas anuales (IgA, IgG, IgM, IgE)** + **Inmunofenotipo básico TBNK anual** + **Función linfoproliferativa con PHA** al inicio y en caso de patologías sugestivas de defecto T tipo infecciones víricas diseminadas y/o crónicas, PJP) (se puede valorar CD69+ en su defecto) **Entre 2 y 4 años de edad** **Inmunoglobulinas plasmáticas anuales (IgA, IgG, IgM, IgE)** + **Inmunofenotipo básico TBNK anual** (y valorar individualmente fenotipo B avanzado y RO/RA anual) + **Respuesta vacunal completa** (incluyendo tétanos, Hib, Pn23v +/-y *S. typhi*) **A partir de los 4 años de edad** **Inmunoglobulinas plasmáticas anuales (IgA, IgG, IgM, IgE)** + **Valorar subclases IgG anuales** + I**nmunofenotipo básico TBNK anual** (y valorar individualmente fenotipo B avanzado y RO/RA anual) + **Respuesta vacunal completa** (incluyendo tétanos, Hib, Pn23v +/- y *S. typhi*) si no realizada anteriormente	• Las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas se determinarán **cada 3-6 meses si el paciente se encuentra en tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas**. Siempre se realizarán en el **punto valle**, justo antes de la infusión. • Se valorará la posibilidad de realizar un estudio del reordenamiento del TCR e IGH en los casos en los que en el fenotipo básico genere dudas sobre la existencia de un posible proceso clonal.

TBNK: Inmunofenotipificación de subpoblaciones linfocitarias; **PHA**: Fitohemaglutinina; **PJP**: Neumonía por Pneumocystis jirovecii; **RO/RA**: Marcadores CD45RA/CD45RO; **Hib**: *Haemophilus influenzae*; **Pn23v**: Vacuna antineumocócica polisacárida 23 serotipos; **TCR**: Receptor de linfocitos T; **IGH**: Cadena pesada de inmunoglobulina

10. PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER Y TRATAMIENTO

La proteína ATM es una proteína quinasa esencial para la correcta reparación del ADN. Debido a la inactividad de esta proteína los pacientes con AT tienen mayor riesgo de desarrollar patologías hemato-oncológicas [78]. **El riesgo individual de neoplasias en un paciente con AT es del 10-30%. La mayoría de los tumores son de origen linfoide**. Se ha publicado que un 22% de 296 casos de AT en UK y en Países Bajos sufren cáncer, 70% de origen linfoide. Los tumores no linfoides incluyen tumores cerebrales, carcinoma hepatocelular, tumor de Wilms [79], tumores endocrinos, cáncer de mama y leucemia mieloide [80].

El **riesgo de cáncer en la AT clásica es alrededor del 25%**, más de 50 veces el riesgo de la población general [18,81]. El desarrollo de tumores infantiles (linfoides y cerebrales) en pacientes con AT se asocia casi exclusivamente con la ausencia de actividad quinasa ATM. Es de destacar, por lo tanto, que la expresión de cierta actividad residual de la quinasa ATM disminuye el riesgo de tumores en niños con AT[82].

Los pacientes con AT que portan la mutación c.7271T> G pueden tener un riesgo mayor de **cáncer de mama**, con riesgo relativo de 74 en las homocigotas, y de 12,7 en las portadoras heterocigotas [48,83] Por ello es importante que el análisis de variantes patogénicas ATM esté disponible para los pacientes.

Las **principales causas de aumento de la mortalidad en AT**, por lo tanto, **son las neoplasias malignas linfoides en los niños y las neoplasias malignas no linfoides en pacientes adultos con AT.**

Las pacientes que tienen una forma variante más leve de AT también mostraron un riesgo sustancialmente mayor de cáncer de mama, con un riesgo acumulativo a los 50 años de edad del 45%.

Implicaciones hemato-oncológicas y asesoramiento genético

Dada la dificultad para la reparación del ADN y la hipersensibilidad frente a tratamientos quimio y radioterápicos, en caso de neoplasia en estos pacientes se recomienda ajustar e individualizar los esquemas terapéuticos.

Recomendaciones relacionadas con la prevención y detección precoz de cáncer

- Los pacientes deben ser **examinados periódicamente** para detectar neoplasias malignas.
- Los **exámenes diagnósticos que incluyan radiación deben ser evitados** como norma general, salvo si los resultados modifican la actitud. Siempre se deben considerar técnicas de imagen alternativas (ecografía /RMN).
- La **ecografía del abdomen se recomienda anualmente a partir de la edad adulta**, a menos que se sospeche una malignidad a una edad más temprana, y la r**esonancia magnética de las mamas debe realizarse anualmente en mujeres a partir de los 25 años.**
- Los pacientes con **linfadenopatía o fiebre inexplicable** deben ser derivados a un especialista en hematología/oncología.
- Las **pruebas de laboratorio anuales** deben incluir al menos **hemograma** completo, con realización de **frotis sanguíneo** en caso de citopenia o recuento anormal de glóbulos blancos [84] y **LDH.**
- Debido al defecto en la reparación del material genético en AT y a la administración del tratamiento oncológico, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar **segundos tumores** en el futuro, por lo que debe

garantizarse un seguimiento rutinario tras una enfermedad oncológica.

- No se conoce el riesgo real de la **radiación solar** en el desarrollo de tumores cutáneos en pacientes con AT. Se aconseja por tanto disfrutar del aire libre, pero con protección solar (gorras, gafas de sol y utilizar pantallas totales), ya que la piel suele ser muy fina y con tendencia al envejecimiento precoz. Probablemente no haya mayor riesgo de cánceres cutáneos.
- Tampoco dosis elevadas de vitaminas o antioxidantes han demostrado utilidad. Se recomienda una dieta equilibrada y evitar el tabaco y alcohol.

Pautas sugeridas para la administración de quimioterapia

• Los niños con AT tienen una **hipersensibilidad a la radiación ionizante.** Por lo tanto, esta modalidad debe ser evitada en el plan de manejo si es posible. Del mismo modo, también deben evitarse los medicamentos radiomiméticos como la bleomicina.

• Los niños con AT son **más sensibles a los efectos dañinos de la quimioterapia** sobre los nervios periféricos de fármacos como la vincristina. Por lo tanto, de forma individualizada (tipo de enfermedad y características del paciente) la vincristina puede ser suspendida o administrarse a una dosis reducida. La vinblastina, que se asocia con menos neurotoxicidad que la vincristina, puede ser un medicamento alternativo a valorar.

• Los niños con AT parecen tener un mayor riesgo de sufrir cistitis hemorrágica muy probablemente relacionada con ciclofosfamida y / o ifosfamida. Esta complicación puede desarrollarse meses después de la administración del medicamento. Se recomienda que los pacientes reciban una hidratación abundante y mesna (2-sulfaniletansulfonato de sodio) cuando se administran estos medicamentos.

• Los niños con AT pueden tener más toxicidad del tracto gastrointestinal inducida por metotrexato que los pacientes sin AT. Por lo tanto, los esfuerzos para optimizar la excreción del fármaco -es decir, la hidratación agresiva, la alcalinización apropiada de la orina y la evitación de la administración concurrente de otros agentes nefrotóxicos-, la monitorización estrecha de los niveles de metotrexato y el rescate agresivo de leucovorina deben incorporarse en el plan de tratamiento.

• El riesgo potencial incrementado de hipersensibilidad asociado con el uso de inhibidores de topoisomerasa, como etopósido y adriamicina en pacientes con AT ha hecho a algunos expertos recomendar la reducción de la dosis.

No hay consenso actual con respecto a la estrategia óptima para tratar a los niños con AT que desarrollan tumores malignos hematopoyéticos y, por tanto, el **tratamiento deberá ser individualizado en centros con alta experiencia en el manejo de la patología tumoral**. Históricamente, muchos de estos niños AT han sido tratados con terapias que son mucho menos intensivas que el enfoque convencional para pacientes no AT, dada la evidencia de la mayor mortalidad relacionada con el tratamiento en pacientes con AT (82) y eso podría explicar las diferencias en supervivencia global a largo plazo. No obstante, está claro que los niños con AT requieren una modificación en ciertos componentes de la quimioterapia antineoplásica.

Pautas sugeridas para el cuidado de apoyo

• La colocación de un catéter o vía central. Esto facilita la administración de quimioterapia, antibióticos y nutrición parenteral según sea necesario.
• Consulta nutricional y seguimiento: los niños con AT pueden tener más dificultades para mantener un peso aceptable mientras reciben quimioterapia.
• Consulta de neurología prequimioterapia basal y resonancia magnética cerebral.
• Hemocultivos e instauración temprana de antibióticos de amplio espectro para la fiebre con neutropenia, fiebre sin neutropenia o apariencia enferma (incluso si hay cambios sutiles).
• Cotrimoxazol profiláctico.

• La IGIV (Inmunoglobulina G intravenosa) puede considerarse en algunos casos de infecciones frecuentes y concentraciones bajas

de inmunoglobulinas.

Portadores heterocigotos

Los portadores heterocigotos presentan también una mayor predisposición al cáncer, que dependerá asimismo de otros factores, como la historia oncológica familiar [39,40]. Por tanto, los progenitores deberán recibir asesoramiento genético para determinar el riesgo y desarrollar una estrategia de seguimiento adaptada.

Ciertas variantes truncantes y missense en el gen *ATM* se asociaron con un aumento moderado del riesgo de **cáncer de mama**, con un riesgo absoluto estimado entre 17 y 30% [85,86], principalmente asociado al subtipo con receptores hormonales positivo HER2 negativo de alto grado (OR, 4.99; 95% CI, 3.68-6.76) [87]. Por tanto, las mujeres portadoras en heterocigosis de una variante en ATM tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en edades precoces, por lo que es aconsejable introducir a este grupo de población dentro de los programas de diagnóstico precoz.

Según las guías recientes de la sociedad europea de oncología médica (ESMO), **se aconseja seguimiento con pruebas de imagen (idealmente resonancia) anualmente a partir de los 40 años de edad** si no existen otros factores de riesgo que obliguen a reducir la edad o frecuencia de este seguimiento [88].

No existe una clara evidencia que la exposición a radiación ionizante incremente de forma significativa el cáncer de mama en los portadores AT. Por lo tanto las radiografías no están contraindicadas cuando sea necesario para el acto médico.

Las variantes patogénicas en heterocigosis de *ATM* también se han asociado con un incremento de riesgo de **cáncer de próstata, páncreas o gástrico, así como algunos tumores hematológicos de adulto** [89]. Las recomendaciones de detección precoz se individualizan teniendo en cuenta la historia familiar de cáncer y los beneficios y limitaciones del seguimiento. Sin embargo, este seguimiento es recomendable realizarlo dentro de un ensayo clínico [89,90], o en unidades de cáncer hereditario con experiencia.

11. USO DE RAYOS X

Los pacientes con formas clásicas y variantes de AT son **especialmente sensibles a la radiación ionizante**, incluidos los rayos X y la radiación que se usa en el tratamiento de los cánceres (radioterapia). La evidencia disponible sobre la radiosensibilidad en la AT se basa en observaciones de pacientes que han recibido radioterapia para el tratamiento de cánceres y en el estudio de los efectos de la radiación gamma en fibroblastos y linfocitos cultivados de pacientes con AT. La exposición de niños AT a dosis terapéuticas de radiación ionizante ha provocado la muerte de pacientes.

El **aumento de la radiosensibilidad** forma la base de una de las pruebas utilizadas para el diagnóstico de AT (la prueba de radiosensibilidad cromosómica).

Sin embargo, no hay datos disponibles sobre los efectos adversos de las radiografías o tomografías en pacientes con AT. En ausencia de tales datos se recomienda un enfoque pragmático para su uso en la AT. La radiografía simple puede realizarse con fines diagnósticos de una infección torácica o de escoliosis. Sin embargo, **deben evitarse las radiografías repetidas**. De manera similar, se puede usar una **tomografía computarizada (TC) de baja dosis** cuando sea esencial como, por ejemplo, para el diagnóstico de bronquiectasias o enfermedad pulmonar infiltrativa.

Se debe usar la dosis de radiación más pequeña posible, o se debe considerar una modalidad alternativa, como una **resonancia magnética**, que puede proporcionar información similar a una TAC pero sin los riesgos asociados de exposición a la radiación.

Se recomienda evitar las exploraciones radiológicas, solo las imprescindibles. Considerar el uso alternativo de la resonancia magnética y la ecografía.

12. ANESTESIA GENERAL

Hasta la fecha hay **escasa evidencia sobre los riesgos de la anestesia en pacientes con AT**. Los pacientes pueden ser anestesiados con un riesgo comparable al de otros pacientes pediátricos con patologías complejas [91].

Las **pruebas de función pulmonar deben realizarse de forma rutinaria cada año y preoperatoriamente** en todos los pacientes con AT clásica. La presencia de una función pulmonar restrictiva puede determinar las opciones de tratamiento y el curso final de la enfermedad.

En principio hay pensar en que los pacientes tienen un **mayor riesgo de aspiración** debido a las secuelas neurológicas de la enfermedad y algunos pueden requerir ventilación/soporte ventilatorio postoperatorio.

También se aconseja **prudencia en el uso de relajantes musculares**. La succinilcolina puede causar hiperpotasemia en pacientes con neuropatía significativa y debilidad muscular. Por todo ello es conveniente la evaluación y **apoyo del equipo clínico multidisciplinar** y, si es posible, realizar las intervenciones en un centro que disponga de él.

En la **variante de AT la función pulmonar es normal** por lo no existen riesgos anestésicos y perioperatorios específicos para estos pacientes en comparación con aquellos con otras enfermedades neurológicas.

13. ASPECTOS DIGESTIVOS Y NUTRICIONALES

La ataxia telangiectasia es una patología con un **alto riesgo de compromiso nutricional multifactorial** [92], especialmente por las infecciones de repetición que aumentan el consumo energético y por ingesta insuficiente derivada de alteraciones de todo el proceso de alimentación oral. Por este motivo se recomienda un seguimiento nutricional estrecho.

Los **problemas digestivos que interfieren en la nutrición** que se pueden detectar son:
• Dificultad para llevarse la comida a la boca
• Control reducido de los alimentos en la boca y/o babeo
• Dificultades en la masticación y aumento del tiempo requerido para formar el bolo alimenticio.
• Dificultades para deglutir (**disfagia**) y para aclarar la boca.
• **Aspiración de alimentos, sobre todo líquidos**, con paso a vía aérea, que puede condicionar tos o asfixia e infecciones respiratorias de repetición. Si esta situación se mantiene en el tiempo presentarán riesgo de neumopatía crónica a largo plazo.
• **Reflujo** de alimentos o líquidos desde el estómago hasta el esófago que hace que sean frecuentes los **vómitos matutinos**.

Es frecuente la presencia de **estreñimiento** por hipotonía muscular y menor motilidad intestinal.

La **disfagia** se produce por la alteración de la coordinación motora orofaríngea, que aparece conforme progresa la enfermedad, habitualmente después de la primera década de vida) [59,93,94].

Todo ello hace que los niños con AT a menudo **pierdan el interés en comer y los tiempos de comida se vuelvan más prolongados**, dando lugar a una ingesta por debajo de sus requerimientos energéticos y causando una situación de desnutrición. Es importante que los padres, maestros y otros cuidadores de niños con AT mantengan una estrecha vigilancia sobre la ingesta. Una nutrición adecuada es esencial para asegurar un crecimiento apropiado y prevenir o reducir infecciones y falta de energía.

Estos problemas pueden mejorar con el **apoyo de un logopedalogopeda** y de un **especialista en nutrición**. Se recomienda que el logopedlogopeda y el nutricionista hagan revisiones regulares, como mínimo cada año, pero más frecuentemente cuando la enfermedad evolucione más rápidamente. Podrán aconsejar estrategias para facilitar la alimentación y reducir el riesgo de asfixia o aspiración.

Si se sospecha **broncoaspiración**, puede estar indicado una videofluoroscopia para confirmarla. Sin embargo, solo debe realizarse si es realmente imprescindible. Una alternativa, para evitar la irradiación, podría ser la realización de una **evaluación fibroendoscópica de la deglución** (FEES). La desventaja de la fibroendoscopia es que requiere la colaboración del paciente y personal entrenado en su realización.

El **manejo dietético** de los niños con AT [95] es similar al de otras condiciones degenerativas. Podrá ser ofrecido en el hospital local, y si no tienen disponible un dietista/nutricionista con experiencia pediátrica, éste se incluirá en las consultas del hospital terciario. En cada visita se realizará una evaluación, que incluye la estimación de la ingesta nutricional y la revisión del peso, la altura y el crecimiento.

El **nutricionista hará un informe de las recomendaciones después de la visita y se coordinará y pondrá en contacto con colegas dietéticos del hospital local.** Ejemplos de estas recomendaciones incluyen descansar por las tardes para evitar estar demasiado cansado para cenar, cortar los alimentos en trozos pequeños para evitar la fatiga al masticar, usar alimentos fáciles de masticar o triturados, espesar líquidos y usar una pajita para evitar ahogamiento. Una **posición adecuada** para sentarse es útil para tragar con más seguridad.

Las recomendaciones y el grado de **ajuste de texturas** dependerán del grado de disfagia y la situación neurológica del paciente.

Cuando los esfuerzos para mantener el peso y la ingesta de líquidos por vía oral no proporcionan suficiente nutrición se debe valorar por el **gastroenterólogo** y consensuar con el paciente y la familia la posible colocación de un **dispositivo de gastrostomía**. La gastrostomía puede servir para complementar la alimentación oral. No es una opción de "todo o nada", la mayoría de las personas pueden seguir comiendo normalmente. La gastrostomía puede disminuir la presión de tratar de comer lo suficiente y hacer que las comidas sean más relajadas y agradables. En casos de disfagia grave será la única vía de alimentación. La mayoría de los padres son comprensiblemente reacios a considerarlo. Por ello puede ser de ayuda ponerles en contacto con otras familias con experiencia personal.

En el apartado neurológico ya se ha comentado las posibilidades de **tratamiento de la sialorrea (babeo)** con toxina botulínica o con anticolinérgicos orales o tópicos.

Dislipemia: pueden elevarse el colesterol LDL y los triglicéridos, contribuyendo al riesgo cardiovascular.

En cuanto a la **afectación hepática,** se reconoce cada vez más como un factor importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Estudios recientes indican una prevalencia significativa de enfermedad hepática en pacientes con AT, particularmente en aquellos que entran en la **segunda década de vida** [96]. Un estudio transversal de 25 pacientes con AT, de edades comprendidas entre 5 y 31 años, reveló que el 20% presentaba fibrosis hepática significativa diagnosticada mediante métodos no invasivos [97].

La patogénesis de la enfermedad hepática en AT es compleja y probablemente multifactorial. La deficiencia de la proteína ATM, causante de la AT, compromete la reparación del ADN y aumenta la susceptibilidad al estrés oxidativo. Esto puede conducir a **daño hepatocelular, esteatosis y fibrosis.** La resistencia a la insulina y la dislipemia, también comunes en la AT, contribuyen al desarrollo de esteatosis hepática asociada a síndrome metabólico.

Las manifestaciones de la enfermedad hepática en la AT pueden variar desde esteatosis leve hasta fibrosis avanzada, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular (98,99). El diagnóstico y la monitorización de la enfermedad hepática en AT son cruciales para un manejo adecuado. Consisten en:

- **Controles analíticos periódicos** que deben incluir **perfil hepático (ALT, AST, GGT), ferritina y perfil lipídico**. La elevación de ferritina sérica es un marcador inflamatorio relacionado con la fibrosis hepática.
- La evaluación no invasiva con **elastografía hepática** puede detectar esteatosis y fibrosis en etapas tempranas. En aquellos centros donde no esté disponible esta técnica la **ecografía abdominal** puede ser útil para evaluar la esteatosis hepática.
- En casos seleccionados, puede considerarse una **biopsia hepática** para confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad de la enfermedad.

En la actualidad, **no existen tratamientos específicos para la hepatopatía en pacientes con AT**. El manejo se enfoca en controlar los factores de riesgo modificables y promover un **estilo de vida saludable**. El **control de la glucemia, el manejo de la dislipemia y la optimización del estado nutricional** son esenciales.

Para esto, se recomienda una **dieta equilibrada, ejercicio regular y evitar el consumo de alcohol**. La investigación adicional es necesaria para comprender completamente la patogénesis de la enfermedad hepática en la AT y desarrollar estrategias terapéuticas específicas. Es fundamental un

enfoque multidisciplinar que involucre a especialistas en hepatología, gastroenterología, endocrinología y nutrición para un manejo integral de los pacientes con AT y enfermedad hepática.

Odontología: Cuidado de la salud dental

El odontólogo debe conocer las características y cuidados que requiere el paciente con AT, que aconsejan:

- Limitar el uso de radiografías
- Precauciones en la sedación y anestesia.
- Tener presentes las frecuentes alteraciones respiratorias
- Dificultades en la exploración dental por los movimientos involuntarios del paciente.

Los pacientes con AT clásica tienen un riesgo nutricional importante, precisan un seguimiento activo, para evitar la morbilidad asociada a la desnutrición. Hay que prestar especial atención a los trastornos deglutorios que pueden causar una alimentación ineficaz e insegura.

La enfermedad hepática es común en pacientes con AT, especialmente en aquellos mayores. La esteatosis hepática y la fibrosis son hallazgos frecuentes. El control de los factores de riesgo y un estilo de vida saludable son cruciales para prevenir la progresión de la enfermedad hepática.

14. ASPECTOS ENDOCRINOLÓGICOS [23,100,101]

Las manifestaciones endocrinológicas en los pacientes con ataxia telangiectasia pueden presentarse con una **alta variabilidad**, en diferentes intensidades y tanto en la etapa pediátrica como adulta, por lo que es necesario una monitorización regular de la función endocrina.

En relación con el **crecimiento**, se han objetivado casos con retardo de éste debido a causas multifactoriales y también niveles reducidos de hormona de crecimiento en los diferentes estudios de secreción.

La **función tiroidea y la adrenal**, sin embargo, suelen ser normales.

En relación con el **desarrollo puberal**, tanto en varones como mujeres, es frecuente la presencia de hipogonadismo, tanto de origen central como periférico. Esto se traduce en retraso del desarrollo de caracteres sexuales, retardo de la menarquia o falta de ésta, reglas irregulares con períodos de amenorrea o falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios en ambos sexos. Estas alteraciones, como consecuencia última, influyen sobre la fertilidad del individuo.

Puede ser necesario, por lo tanto, **tratamiento hormonal sustitutivo** para garantizar un correcto crecimiento, desarrollo sexual y adquisición de masa ósea, entre muchos otros factores.

En varones se ha descrito fallo gonadal y alteraciones de la espermatogénesis, aunque los niveles de FSH (hormona estimulante del folículo), de LH (hormona luteinizante) y de testosterona suelen ser normales.
En las mujeres la FSH y LH pueden estar elevadas en la adolescencia, lo que indica fallo ovárico. Cuando esto ocurre la clínica puede oscilar desde la ausencia completa del desarrollo puberal hasta la normalidad del desarrollo sexual y la menstruación.

La **resistencia a la insulina** puede aparecer desde la adolescencia. Su presencia se relaciona con aumento de glucemia en ayunas, tolerancia alterada a la glucosa e incluso desarrollo de diabetes tipo 2. En general, la presencia de diabetes no suele asociarse a complicaciones agudas como la cetoacidosis, aunque puede considerarse como un factor de riesgo cardiovascular.

Por todo lo comentado en los apartados anteriores, y especialmente a partir de la **adolescencia**, se recomiendan, **al menos anualmente, pruebas analíticas** que incluyan- además de hemograma y extensión en sangre periférica, LDH, CD4 e inmunoglobulinas cuantitativas - **pruebas de función hepática** (AST, ALT y GGT), **estudio de lípidos** (triglicéridos, colesterol y sus fracciones HDL, LDL y VLDL) y **pruebas detección de diabetes** (glucemia y hemoglobina glicosilada HbA1c) (ver la **Tabla 2** de Anexos)

15. REHABILITACIÓN.ORTOPEDIA. ESCOLIOSIS

Los objetivos clave de estas áreas son **mantener y optimizar la actividad funcional**. La evaluación debe ser continua debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad. Esto en nuestro entorno lo suele centralizar el **médico rehabilitador**, que se coordinará con el **fisioterapeuta, el logopeda y el terapeuta ocupacional**. Los terapeutas trabajarán con los niños y sus familias inculcándoles la necesidad de potenciar las actividades físicas en su vida diaria.

Se tendrán en cuenta:

Cansancio: Los niños con AT se pueden cansar rápidamente, lo que puede afectar su aprendizaje, ejercicio físico y actividades sociales. Necesitan tiempos de descanso adecuados durante el día.

Manejo postural: La optimización de la postura será beneficiosa para mantener la capacidad funcional, el equilibrio sentado y de pie y la función respiratoria.

Fisioterapia

Hay escasos estudios sobre el efecto de la fisioterapia en la evolución de la AT y aún es más difícil encontrar ensayos controlados. La metodología del tratamiento empleado y la duración del mismo también son variables, de modo que no es posible por el momento valorar si hay algunos métodos fisioterapéuticos preferibles a otros. Lo que concluyen casi todos los estudios es que el **ejercicio terapéutico** resulta beneficioso en aspectos como la mejora de la funcionalidad motora y la ralentización del curso degenerativo de la enfermedad. Lo que se establece como prioritario consiste en **incentivar la actividad física diaria**, como en otras enfermedades que producen discapacidad física. Todas las formas de actividad son útiles y deben ser estimuladas. Es conveniente también que sean supervisadas por un terapeuta. Las ayudas tecnológicas pueden facilitar y hacer más divertidos los ejercicios, realizados de modo individual y grupal, con la consiguiente interacción social de los niños y las familias.

La fisioterapia respiratoria es un elemento clave, dada la afectación inmunológica y el riesgo aumentado de infecciones, de forma preventiva y en el tratamiento de las exacerbaciones, así como mantener a las familias formadas y actualizadas en las técnicas en función de la edad del paciente. Cuando sea necesario se debe ayudar a eliminar las secreciones, mediante ejercicios respiratorios, técnicas manuales u otros complementos.

Terapia ocupacional: el objetivo principal es el mantenimiento de la autonomía personal en la realización de las tareas del día a día con productos de soporte si se requieren.

Logopedia: Respecto a las dificultades en el habla que limitan su inteligibilidad (disartria) conviene trabajar el control vocal, la velocidad, la resonancia, la prosodia, la articulación y la coordinación fono-respiratoria y deglutoria para evitar broncoaspiraciones.

Ortopedia

Las alteraciones más habituales que afectan a los pacientes con AT son:

1. Deformidades en los pies, que dificultan la deambulación y posteriormente la bipedestación y el uso de calzado. Deben tratarse con **fisioterapia** y colocación de **dispositivos ortésicos** si fuese preciso. Ocasionalmente puede hacerse necesaria la **intervención quirúrgica** por parte del **traumatólogo** ortopeda, evitando en lo posible largas inmovilizaciones escayoladas, y seguidas de un programa intensivo de fisioterapia una vez retirada la inmovilización.

Se deben considerar los aparatos ortopédicos cuando haya riesgo de acortamiento muscular

o cuando se interprete que pueden mejorar el equilibrio y, por tanto, la actividad funcional. El soporte del propio peso, es decir, la bipedestación y el caminar, puede ayudar a mantener la longitud del músculo en las extremidades inferiores. Es posible que se necesiten férulas nocturnas para mantener la longitud de los músculos y la posición de los pies y, dependiendo del niño, férulas de uso diurno para mantener una movilidad segura y funcional. Conforme la discapacidad avanza serán necesarios andadores, bipedestadores o sillas de ruedas de uso manual o eléctrico, adaptadas a las necesidades concretas de cada momento.

La decisión de recurrir a la cirugía ortopédica se debe tomar cuando las medidas conservadoras ya no son útiles y los pacientes pierden habilidades motoras adquiridas.

2. Deformidades y contracturas de las manos, que habitualmente se tratan mediante fisioterapia y ortesis de mantenimiento postural.

3. Escoliosis

Existen pocos datos sobre la prevalencia de la escoliosis en afectados AT, su edad de inicio, la tasa de progresión o los factores que contribuyen a ella. Del mismo modo, hay muy poca información disponible sobre el resultado de la cirugía para la escoliosis en estos pacientes.

En Gran Bretaña **el 17% de los niños con AT tienen escoliosis**, de edad y gravedad muy variables. La mayoría de ellos tienen AT clásica, pero también puede presentarse rara vez en la forma variante de AT.

Por ello se recomienda que todos los pacientes con AT sean **evaluados y controlados periódicamente** para detectar escoliosis. Los padres también deben ser informados sobre la postura correcta para su hijo en la silla de ruedas y durante el sueño. Se puede realizar una radiografía simple de columna si es necesario, pero deben evitarse las radiografías repetidas. La alternativa es realizar una **resonancia magnética de columna** en su seguimiento.

El tratamiento conservador conlleva la posible indicación de un **corsé ortopédico a medida,** excepto que presenten dificultad respiratoria que lo contraindique, y adaptación de la silla de ruedas a la forma de su columna. Si se diagnostica escoliosis progresiva se recomienda la derivación al servicio de **traumatología y ortopedia** de columna. Si se precisa **cirugía** debe ser realizada en un centro de atención terciaria con Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y con las evaluaciones multidisciplinares previas, especialmente respiratorias, inmunológicas y anestésicas, ya comentadas.

En las alteraciones en el sistema musculo- esquelético conforme evoluciona la enfermedad son de destacar la escoliosis y las deformidades de pies y manos. La fisioterapia se hace imprescindible en estos pacientes, así como la vigilancia y prevención de la escoliosis.

16.- TERAPIAS EN EL ENTORNO EDUCATIVO

La elaboración de informes para el **Equipo de Orientación Escolar** específico de discapacidades motóricas forma parte de la evaluación global de la discapacidad de cara a solicitar adaptaciones en el mobiliario escolar, dispositivos como bipedestadores o andadores, adaptaciones para lectura, escritura y comunicación o a la necesidad personal de apoyo en el centro.

El fisioterapeuta, el terapeuta ocupacional y el logopeda escolar son un apoyo fundamental en la práctica diaria de los docentes, que pueden desconocer las capacidades, limitaciones y restricciones de estos alumnos y las estrategias en su atención a nivel motor y comunicativo.

Los **objetivos** a alcanzar por los terapeutas en la escuela, en coordinación con los tutores y resto de educadores, son:

- **Adaptar el entorno** al alumno: Accesibilidad al aula, patio, aseo, uso de ascensor, excursiones, salidas y actividades extraescolares. **Eliminar barreras arquitectónicas**.
- Desarrollar sus capacidades e incrementar su **autonomía**.
- **Adaptación de material escolar:** Uso de lápices de forma triangular, sacapuntas eléctrico, ceras gruesas, adaptadores para realizar la pinza, regla debajo de la frase para facilitar la lectura etc...
- Mantener la **destreza manual** y bimanual.
- Trabajar junto con el departamento de **educación física** para reforzar de forma individual a los alumnos. Fomentar **juegos y actividades inclusivas.**
- Educar a toda la comunidad educativa en aspectos de ergonomía y de **higiene postural**.
- **Asesorar a las familias** para alcanzar objetivos educativo

Optimizar la comunicación del niño, ya sea en modalidad hablada como a través de un sistema alternativo o aumentativo.

Las sesiones de terapia se pueden realizar de forma individual, o en grupos. Se pueden utilizar **nuevas tecnologías**, como pantallas interactivas y consolas adaptadas para ejercicio terapéutico, consiguiendo con ello trabajar de forma más motivadora la motricidad fina, propiocepción, coordinación, estimulación, atención etc.

Consideraciones generales:

- Debe mantener una **postura en sedestación correcta** valorando el uso de una silla de aula adecuada para que no pierda la concentración por intentar estar manteniendo el equilibrio. Puede usarse una manta enrollada o una toalla para ayudar a mantener la estabilidad del tronco. El tronco, la cabeza y los pies deben estar estables para tener un buen control en la motricidad fina. En este sentido es posible la confección de **asientos y respaldos adaptados** a la capacidad de control cefálico, de tronco y seguimiento ocular, de plano inclinado o bipedestador
- Se añadirá una mesa regulable en altura y con hendidura si el alumno va en silla de ruedas.
- Requieren de **personal de ayuda** en los traslados del alumno de una clase a otra y ayudarlo a ir al baño y a comer.
- Es necesario distinguir si el estudiante con AT realiza escritura y lectura independiente o ya no lo puede hacer:

Con escritura y lectura independiente: Lo más importante es valorar cada cierto tiempo las dificultades que puedan aparecer y valorar las ayudas técnicas a usar. Se instruirá al alumno en el uso del ordenador y nuevas tecnologías.

Sin escritura ni lectura independiente, por efecto del temblor, distonía y coreoatetosis. El profesorado debe eliminar la escritura de estos estudiantes y facilitar uso de un **portátil o tableta**. Al inicio su uso será lento, pero permitirá escritos legibles y luego necesitará programas específicos de reconocimiento por voz y activar la accesibilidad en la lectura.

En esta etapa la lectura no es una vía principal de aprendizaje por lo que será más productivo leerle o usar audiolibros o vídeos.

Por ello, algunas consideraciones son:

- **Fomentar una lectura donde se elimine la necesidad de barrido**, dificultado por los movimientos oculares involuntarios que impiden una buena fijación. También facilita que el **texto esté justificado a la izquierda con pocas palabras** y evitar esquemas complejos que impliquen una mayor lectura en horizontal.
- Ampliar los textos no siempre es beneficioso, si son textos largos, pues implica un mayor barrido y, por lo tanto, mayor cansancio

Si el estudiante tiene dificultad para hablar puede dar una falsa impresión de que no puede responder preguntas. Hay que **darles más tiempo para responder** para que no se sientan frustrados al ser interrumpidos antes de dar una respuesta.

A medida que la enfermedad avanza los niños necesitan un **apoyo individual** en clase para facilitar el aprendizaje y la participación en el aula sin realizar el trabajo por el niño.

El profesorado debe reducir la fatiga del estudiante evitando que tome apuntes, notas y facilitando la entrega de material fotocopiado o audios según el estadio de la AT. Facilitarán la entrega por parte del alumno de las tareas de forma oral, ya sea presencial en el aula o mediante audios. Y se facilitará que los exámenes sean orales y/o que cuente con la ayuda del terapeuta, pedagogo o logopeda.

Se necesitan **adaptaciones en el teclado y en el ratón** o “mouse”, dando resultado el de bola grande complementándolo con una muñequera rígida en posición de ligera flexión dorsal de muñeca para mejorar la estabilidad y sobre una toalla enrollada.

Se valorará el uso de plano inclinado (**bipedestador**) en el aula para favorecer el apoyo correcto del pie, la extensión de rodillas y la posición correcta de cadera.

17. AUTONOMÍA PERSONAL Y SOCIALIZACIÓN

- Es necesario **alentar la autonomía personal y favorecer otras actividades sociales** diferentes a la escuela para el bienestar físico y emocional del niño. Todos los componentes del equipo deben recordar estos aspectos en las sucesivas evaluaciones, no solo los terapeutas.
- **Autonomía en actividades instrumentales de la vida diaria en casa y en la comunidad,** como las de aseo, vestido, comida y su preparación, movilidad funcional (transferencias, volteos en cama, transporte de objetos…), cuidado de otros, de mascotas y animales, gestión de la comunicación (teléfono, tabletas, ordenadores…), conducción y movilidad en la comunidad (acceso al autobús, taxi…). A partir de la adolescencia gestión financiera, mantenimiento de seguridad y compras, actividades afectivo-sexuales etc.
- Fomentar la participación en **actividades sociales deportivas y de ocio**
- A medida que los niños se acercan a la edad de la **transición de servicios pediátricos a adultos** es vital identificar la información multidisciplinaria que necesitarán. La provisión de servicios locales puede variar enormemente de un área a otra y los servicios para adultos pueden tener tiempos de espera para acceder a los mismos. Debe garantizarse que la transición sea lo más fluida posible.

18. APOYO PSICOLÓGICO

Desde el diagnóstico inicial de la enfermedad y durante todo el proceso de la misma es importante que los especialistas que intervienen en el caso tengan en cuenta los principios básicos de acompañamiento a este tipo de pacientes y familias. Esto permitirá ofrecer la atención más adecuada, explorar y detectar necesidades y recursos. Se considera oportuno contar con **profesionales de Psicología** en los equipos de tratamiento o a quiénes derivar para llevar a cabo la atención específica de estas cuestiones.

El carácter **crónico y degenerativo** de la AT puede implicar tratamientos de importante interferencia con la rutina diaria, visitas médicas frecuentes y posibilidad de ingresos hospitalarios. Debido a ello pueden aparecer repercusiones en la esfera psicosocial de las personas con AT y sus familias.

Se recomienda proponer un abordaje que trascienda de la atención médica al **acompañamiento emocional, educativo, social y comunitario desde una perspectiva integradora**, que contribuya a su bienestar global y a la correcta adaptación a la enfermedad y sus implicaciones, así como adherencia a sus tratamientos y un acceso normalizado y dirigido a todas las áreas que forman parte de su entorno vivencial.
En esta tabla 7 se exponen las **tres etapas de la enfermedad** recogiendo algunas de las dificultades y emociones que pueden aparecer y los correspondientes recursos que pueden resultar de ayuda para la persona con AT y su familia.

Es necesaria su adaptación al entorno escolar, así como potenciar su autonomía personal y socialización. El acompañamiento psicológico, tanto del afectado como de la familia, puede contribuir a mejorar su bienestar global y a la correcta adaptación a la enfermedad.

Tabla 7. Etapas de la enfermedad y abordaje psicológico

	Diagnóstico	Evolución y Tratamiento	Deterioro avanzado Final de vida
Dificultades	- Demora en el diagnóstico definitivo y las posibilidades de intervenir. - Falta de información/ recursos sobre AT. - Posibilidad de contraer infecciones fácilmente. - Comunicación del diagnóstico a la persona con AT, padres, hermanas/os, familia y otras personas. - Conspiración del silencio.	- Pérdida de movilidad - Dificultades en la expresión verbal - Sacadas horizontales de cabeza y ojos - Consultas médicas y procedimientos médicos dolorosos - Pérdida de la autonomía - Sobreprotección - Reorganización familiar, cambio de roles - Falta de apoyo - Desarrollo social - Aislamiento social - Exclusión - Absentismo escolar - Acceso a terapias - Conspiración del silencio sobre la propia enfermedad y otros temas tabú (p.ej. sexualidad) - Bajo estado de ánimo, depresión - Ansiedad	- Conspiración del silencio-Hospitalizaciones frecuentes - Dependencia - Sobrecarga de las personas cuidadoras - Duelo anticipado - Duelo o duelo complicado
Emociones *Todas las emociones podrían estar presentes en cada fase o momento en el que esté la persona con AT y su familia	- Incertidumbre y confusión - S*hock*, sensación interna de *caos.* - Miedo - Negación - Rabia - Tristeza. Desesperanza. - Culpa - Rechazo - Indefensión - Frustración - Incomprensión - Nostalgia		

Ayuda - Recursos	- Información clara, vocabulario adaptado. -Ofrecer recursos especializados - Conectar con otras familias con el mismo diagnóstico - Informar sobre entidades especializadas en AT y facilitar materiales y páginas web fiables. - Facilitar la expresión y el desahogo emocional - Explorar necesidades y recursos - Potenciar los recursos, habilidades y fortalezas - Cuentos sobre diversidad, diferencias y tolerancia - Técnicas para manejo de la ansiedad - Pautas sobre comunicación de malas noticias	- Facilitar la expresión y el desahogo emocional - Persona con AT como protagonista del proceso y capaz de tomar decisiones - Acompañar a la persona con AT respetando su ritmo - Fomentar la autonomía - Ofrecer espacios para compartir las preocupaciones con iguales (personas con AT, padres, hermanos, familias…) - Comunicación asertiva y abierta - Apoyo sociofamiliar - Fomentar la inclusión social - Actividades de ocio y tiempo libre - Apoyo escolar, adaptaciones necesarias, flexibilizar objetivos, adaptar materiales… - Psicoeducación sobre el duelo y la muerte - Pautas de autocuidado para las personas cuidadoras - Estrategias de regulación emocional	- Facilitar la expresión y el desahogo emocional - Acompañar el duelo anticipado - Gestionar las voluntades anticipadas - Comunicación abierta - Cuentos sobre duelo y muerte - Grupos de duelo
	-Evaluar de manera regular el bienestar psicológico de la persona con AT y su familia o cuidadores/as desde el momento del diagnóstico y en situaciones de cambio o mayor vulnerabilidad -Explorar con el paciente y la familia el deseo o no de ser informados de ciertos aspectos durante todo el proceso		

ANEXOS

Tabla 1. Recomendaciones de evaluación tras el diagnóstico de AT

Sistema u órgano	Evaluación	Comentarios	
		AT Clásica	**AT Forma Variante**
Neurología	Neuropediatra	Evaluaciones de ataxia y movimientos extrapiramidales. Escalas SARA ó ICARS, AT NEST	
Rehabilitación	Médico rehabilitador/ fisioterapeuta/ terapeuta ocupacional/ Ortopeda	Valoración de habilidades motoras finas y gruesas. Contracturas, escoliosis. Necesidad de apoyo a movilidad en actividades de la vida diaria en el hogar y la escuela.	
Disartria	Logopeda	Evaluación de lenguaje y habla	
Disfagia/Alimentación/ Nutrición	Pediatra/ nutricionista/Logopeda	Riesgo de aspiración. Estado nutricional	Generalmente no hay problema en estadios tempranos
Alteraciones oculomotoras	Neuropediatra	Generalmente no se necesita evaluación específica por oftalmólogo.	
Aspectos cognitivos y conductuales	Neuropediatra/ equipo rehabilitador	Generalmente no hay problema. Si lo hay, equipo psicólogos (orientación escolar)	Generalmente no hay problema
Riesgo de cáncer	Pediatra, oncólogo	En todos los casos: Exploración clínica, linfoadenopatías Test laboratorio anual: Hemograma. LDH Adultos: RM (mujeres) y ecografía abdominal, anual.	
Immunodeficiencia	Pediatra/ inmunólogo	Evaluar: -Defectos de inmunidad celular y humoral. -Indicación de inmunoterapia -Estado de vacunación y respuesta vacunal	Generalmente no hay problema
Infeccción	Pediatra/ neumólogo	Evaluación de infecciones sinusales y/o pulmonares. Determinar si antibioterapia profiláctica.	Generalmente no hay problema
Enfermedad pulmonar	Pediatra/ neumólogo	Función pulmonar si colaboración (mayores de 4 años)	Generalmente no hay problema
Alteraciones endocrinas	Pediatra/ Médico de familia	Peso/talla/ Desarrollo puberal Adolescentes y adultos: Screening de diabetes, Alteración cardiovascular y hepática	Generalmente no hay problema
Consejo genético	Genetista Asesor genético	Estudio genético y seguimiento global del paciente. Información a paciente/familia/portadores sobre modo de herencia y riesgos de recurrencia. Asesoramiento reproductivo.	
Ayuda familiar/ apoyos	Trabajo social Cuidados paliativos Enfermería a domicilio	Información sobre cuidados y ayudas comunitarias	

Tabla 2. Ataxia telangiectasia: Seguimientos recomendados

Sistema	Evaluación	Frecuencia
Neurológico	Examen de nuevos signos y síntomas	Cada 6 meses. Más frecuentemente si nuevos signos o síntomas
Educación	Pruebas de funciones cognitivas y del lenguaje o del habla.	Antes de la escolarización primaria. Anualmente después.
Conducta	Valoración de conducta	Al iniciar la guardería, y de nuevo en el inicio de escolarización secundaria, o antes si precisa
Motricidad, musculosquelético	Médico rehabilitador, Fisioterapeuta, Terapeuta ocupacional, Cirujano traumatólogo ortopeda	Anualmente. Si escoliosis progresiva, anualmente
Disartria/ comunicación	Foniatra/Logopeda	Anual
Problemas oculomotores	Oftalmólogo	Si está indicado (neuropediatra)
Immunodeficiencia e infecciones	Pediatra/ Inmunólogo	Anual, o más frecuente si infecciones
Enfermedad pulmonar	Pediatra/ Neumólogo Pruebas de función respiratoria A partir de 4 años si colaboración	Anual, o más frecuente si infecciones Anual si asintomáticos, cada 6 meses si los síntomas son estables, o menos si no están estables.
Riesgo oncológico	Examen clínico, adenopatías, fiebres inexplicadas, analíticas (leucemia, linfomas)	Anual
Analíticas	Recuento sanguíneo, LDH, extension sangre periférica, inmunogloblinas, CD4. Alfafetoproteína A partir adolescencia: Enzimas hepáticos (ALT, AST, GGT) perfil lipídico, HbA1c	Anual o más frecuente. Referencia al oncólogo si sospecha de malignización
Estudios de imagen: (Ecografía/RM)	Eco de abdomen.	Anual
	RM de mamas en mujeres	Anual desde 25 años de edad, o más precoz o frecuente según sospecha.

Tabla 3. Escala SARA de evaluación de Ataxia

<table>
<tr>
<td>1) MARCHA

Se pide (1) que camine a una distancia segura paralela a una pared, incluyendo una media vuelta (girar para mirar hacia la dirección opuesta de la marcha) y (2) que camine en tándem (tocando con el talon los dedos del pie contrario) sin apoyo.

0. Normal, sin dificultades para caminar, girar y caminar en tándem (hasta un paso en erróneo permitido)
1. Dificultades leves, solo visibles al caminar 10 pasos consecutivos en tándem
2. Claramente anormal, caminar en tándem >10 pasos no es posible
3. Marcha tambaleante considerable, dificultades en la media vuelta, pero sin soporte
4. Marcha tambaleante marcada, soporte intermitente de la pared requerido
5. Marcha tambaleante severa, soporte permanente en un palo o soporte ligero por un brazo requerido
6. Camina > 10 m solo con soporte fuerte (dos bastones o caminador o acompañante)
7. Camina < 10 m solo con un soporte fuerte (dos bastones o caminador o acompañante)
8. No puede caminar, incluso apoyado</td>
<td>2) POSICIÓN DE PIE

Se pide que esté de pie (1) en posición natural, (2) con los pies juntos en paralelo y en tándem (ambos pies en una línea, sin espacio entre el talón y el dedo del pie). Sin zapatos y con los ojos abiertos. Para cada condición, se permiten tres ensayos. El mejor ensayo es el que se califica.

0. Normal, capaz de estar de pie en tándem durante > 10 s
1. Capaz de estar de pie con los pies juntos sin balancearse, pero no en tándem durante > 10 s
2. Capaz de estar de pie con los pies juntos durante > 10 s, pero solo con balanceo
3. Capaz de estar de pie durante > 10 s sin apoyo en posición natural, pero no con los pies juntos
4. Capaz de estar de pie durante >10 s en posición natural solo con soporte intermitente
5. Capaz de estar de pie >10 s en posición natural solo con soporte constante de un brazo
6. Incapaz de permanecer de pie durante >10 s incluso con el apoyo constante de un brazo</td>
</tr>
<tr>
<td>Puntuación</td>
<td>Puntuación</td>
</tr>
<tr>
<td>3) SEDESTACIÓN

Se pide que se siente en una cama de examen sin el apoyo de los pies, los ojos abiertos y los brazos extendidos hacia el frente.

0 Normal, sin dificultades para sentarse >10 segundos
1 Dificultades leves, balanceo intermitente
2 Balanceo constante, pero capaz de sentarse > 10 s sin soporte
3 Capaz de sentarse durante > 10 s solo con soporte intermitente
4 Incapaz de sentarse durante >10 s sin soporte continuo</td>
<td>4) ALTERACIÓN EN EL HABLA

El habla se evalúa durante la conversación normal.

0 Normal
1 Sugerencia de alteración del habla
2 Habla deteriorada, pero fácil de entender
3 Palabras ocasionales difíciles de entender
4 Muchas palabras difíciles de entender
5 Solo palabras individuales comprensibles
6 Habla ininteligible / anartria</td>
</tr>
<tr>
<td>Puntuación</td>
<td>Puntuación</td>
</tr>
</table>

BIBLIOGRAFÍA

1. Dept of Health. UK Strategy for Rare Diseases [Internet]. 2012 [citado 30 de mayo de 2025]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7c61d540f0b626628abaaa/UK_Strategy_for_Rare_Diseases.pdf

2. Relación de centros, servicios y unidades de referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud designados para la atención o realización de las patologías o procedimientos que se indican [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2024 [citado 30 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/ListaCSURact.pdf

3. Criterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/Fesp/Fesp42.pdf

4. 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. 2020;16(9):859-71. PMID:32791865 doi: 10.1080/1744666X.2020.1810570

5. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin A, Skolnick M, Bishop D. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. Am J Hum Genet. 1986;39(5):573-83. PMID: 3788973 PMCID: PMC1684065.

6. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):159. PMID: 27884168 PMCID: PMC5123280 doi: 10.1186/s13023-016-0543-7.

7. Fares F, Axelord Ran S, David M, Zelnik N, Hecht Y, Khairaldeen H, Aaron Lerner. Identification of two mutations for ataxia telangiectasia among the Druze community. Prenat Diagn. May;2004;24(5):358-62. PMID: 15164409. doi: 10.1002/pd.874

8. Gilad S, Bar-Shira A, Harnik R, Shkedy D, Ziv Y, Khosravi R, Brown K, Vanagaite L, Xu G, Frydman M, Lavin MF, Hill D, Tagle DA, Shiloh Y. Ataxia-telangiectasia: founder effect among north African Jews. Hum Mol Genet. 1996;5(12):2033-7. PMID: 8968760 doi:10.1093/hmg/5.12.2033

9. Mancebo E, Bernardo I, Castro MJ, Fernández-Martinez FJ, Barreiro E, De-Pablos P, Maria Jesús Marin, Silvia Cortezon, Estela Paz-Artal, Luis M Allende. Rapid molecular prenatal diagnosis of ataxia-telangiectasia by direct mutational analysis. Prenat Diagn. 2007;27(9):861-4. PMID: 17600866 doi: 10.1002/pd.1787.

10. Carranza D, Vega AK, Torres-Rusillo S, Montero E, Martinez LJ, Santamaría M, Juan Luis Santos, Ignacio J Molina. Molecular and functional characterization of a cohort of Spanish patients with ataxia-telangiectasia. Neuromolecular Med. 2017;19(1):161-74. PubMed PMID: 27664052 doi: 10.1007/s12017-016-8440-8

11. Veenhuis S, van Os N, Weemaes C, et al. Ataxia Telangiectasia.1999 Mar 19 [Updated 2023 Oct 5]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Kamsteeg EJ, Willemsen M, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. [citado 30 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/

12. Caring for people with ataxia-telangiectasia. AT Children Projects. [Internet]; 2025;3 [citado 2025 May 30]. Disponible en: https://atcp.org/wp-content/uploads/2025/02/Caring-for-People-with-A-T.pdf

13. Taylor M, Bhatt J, Brown A, Bush A, Chow G, Cliffe L, et al. Ataxia-telangiectasia in children. Guidance on diagnosis and clinical care. The Ataxia-Telangiectasia Society. 2014;1–31 [citado 2025 May 30]. Disponible en: https://atsociety.org.uk/wp-content/uploads/2017/10/A-T_Clinical_Guidance_Document_Final.pdf

14. Woods CG, Taylor AM (1992), Ataxia telangiectasia in the British Isles: The clinical and laboratory features of 70 affected individuals. QJM. 1992;82(298):169–179. PMID: 1377828

15. Levy A, Lang AE. Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations. Mov Disord. 2018;33(8):1238-47. PMID: 29436738. doi:10.1002/mds.27319

16. Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO. Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. Ann Neurol. 1999;46(3):287-95. PMID: 10482258. doi:10.1002/1531-8249(199909)46:3<287::aid-ana3>3.0.co;2-0

17. Tang SY, Shaikh AG. Past and present of eye movement abnormalities in ataxia-telangiectasia. Cerebellum. 2019;18(3):556-64. PMID: 30523550 PMCID: PMC6751135 doi:10.1007/s12311-018-0990-x.

18. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga, d'Enghien CD, Brousse N, Jais JP, Fischer A, Hermine O, Stoppa-Lyonnet D. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. J Clin Oncol. 2015;33(2):202-8. PMID: 25488969 doi:10.1200/JCO.2014.56.5101

19. Chopra C, Davies G, Taylor M, Anderson M, Bainbridge S, Tighe P , McDermott EM. Immune deficiency in ataxia-telangiectasia: a longitudinal study of 44 patients. Clin Exp Immunol. 2014;176(2):275-82. PMID: 24387201 PMCID: PMC3992040 doi:10.1111/cei.12262.

20. N Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr. 2004;144(4):505-11. PMID: 15069401 doi: 10.1016/j.jpeds.2003.12.046.

21. Driessen GJ, Ijspeert H, Weemaes CM, Haraldsson Á, Trip M, Warris A, van der Flier M, Wulffraat N, Verhagen MMM, Taylor MA, van Zelm MC, van Dongen JJM, van Deuren M, van der Burg M. Antibody deficiency in patients with ataxia telangiectasia is caused by disturbed B- and T-cell homeostasis and reduced immune repertoire diversity. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(5):1367-75.e9. PMID: 23566627 doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.053.

22. Takada S, Weitering TJ, van Os NJH, Du L, Pico-Knijnenburg I, Kuipers TB, et al. Causative mechanisms and clinical impact of immunoglobulin deficiencies in ataxia telangiectasia. J Allergy Clin Immunol. 2024 May;153(5):1392-1405. PMID: 38280573 doi:10.1016/j.jaci.2023.12.029.

23. Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, Lahad A, Sarouk I, Modan-Moses D. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort. Pediatr Res. 2016;79(6):889-94. PMID: 26891003 doi:10.1038/pr.2016.19.

24. Greenberger S, Berkun Y, Ben-Zeev B, Levi YB, Barziliai A, Nissenkorn A. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. J Am Acad Dermatol. 2013;68(6):932-6. PMID: 23360865 doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.950.

25. Bodemer C, Sauvage V, Mahlaoui N, Cheval J, Couderc T, Leclerc-Mercier S, Pellier I, Gagnieur L, Fraitag S, Fischer S, Blanche S, Lecuit M, Eloit M. Live rubella virus vaccine long-term persistence as an antigenic trigger of cutaneous granulomas in patients with primary immunodeficiency. Clin Microbiol Infect. 2014;20(10):O656-63. PMID: 24476349 doi:10.1111/1469-0691.12573.

26. Buchbinder D, Hauck F, Albert MH, Rack A, Bakhtiar S, Shcherbina A, Deripapa E, Sullivan KE, Perelygina L, Eloit M, Neven B, Pérot P, Moshous D, Suarez F, Bodemer C, Bonilla FA, Vaz LE, Krol AL, Klein C, Seppanen M, Nugent DJ, Singh J, Ochs HD. Rubella virus-associated cutaneous granulomatous disease: a unique complication in immune-deficient patients, not limited to DNA repair disorders. J Clin Immunol. 2019;39(1):81-9. PMID: 30607663 PMCID: PMC7739844 doi:10.1007/s10875-018-0581-0.

27. Neven B, Pérot P, Bruneau J, Pasquet M, Ramirez M, Diana JS, Luzi S, Corre-Catelin N, Chardot C, Moshous D, Mercier SL, Mahlaoui N, Aladjidi N, Le Bail B, Lecuit M, Bodemer C, Molina TJ, Blanche S, Eloit M. Cutaneous and Visceral Chronic Granulomatous Disease Triggered by a Rubella Virus Vaccine Strain in Children With Primary Immunodeficiencies. Clin Infect Dis. 2017 Jan 1;64(1):83-86. PMID: 27810866 doi:

10.1093/cid/ciw675. Epub 2016 Oct 6. Erratum in: Clin Infect Dis. 2017 May 1;64(9):1297. PMID: 28203785 doi: 10.1093/cid/ciw761

28. Taylor A, Lam Z, Last J, Byrd P. Ataxia telangiectasia: more variation at clinical and cellular levels. Clin Genet. 2015;87(3):199-208. PMID: 25040471 doi:10.1111/cge.12453.

29. Crawford TO, Skolasky RL, Fernández R, Rosquist KJ and Lederman HM (2006), Survival possibility in ataxia telangiectasia. Arch. Dis. Child. 91: 610-611 PMID: 16790721 PMCID: PMC2082822 doi: 10.1136/adc.2006.094268.

30. Micol R, Slama LB, Suarez F, Le Mignot L, Beauté J, Mahlaoui N, Dubois d'Enghien C, Laugé A, Hall J, Couturier J, Vallée L, Delobel B, Rivier F, Nguyen K, Billette de Villemeur T, Stephan JL, Bordigoni P, Bertrand Y, Aladjidi N, Pedespan JM, Thomas C, Pellier I, Koenig M, Hermine O, Picard C, Moshous D, Neven B, Lanternier F, Blanche S, Tardieu M, Debré M, Fischer A, Stoppa-Lyonnet D; CEREDIH Network Investigators.. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(2):382-9.e1. PMID: 21665257 doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.052

31. Schon K, van Os NJH, Oscroft N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, Suri M, Whitehouse WP, Mehta PR, Everett N, Bottolo L, van de Warrenburg BP, Byrd PJ, Weemaes C, Willemsen MA, Tischkowitz M, Taylor AM, Hensiek AE. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. Ann Neurol. 2019;85(2):170-80. PMID: 30549301 doi:10.1002/ana.25394.

32. Stray-Pedersen A, Borresen-dale AL, Paus E, Lindman CR, Burgers T, Abrahamsen TG. Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia – telangiectasia. Eur J Pediatric Neurology 2007;11(6):375–80. PMID: 17540590 doi: 10.1016/j.ejpn.2007.04.001

33. Renaud M, Tranchant C, Koenig M, Anheim M. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias With Elevated alpha-Fetoprotein: Uncommon Diseases, Common Biomarker. Mov Disord. 2020;35(12):2139.2149. PMID: 33044027 doi: 10.1002/mds.28307

34. Ataxia-Telangiectasia. European Society for Immunodeficiencies (ESID). [Internet]. [cited 2025 May 30]. Disponible desde: https://esid.org/ataxia-telangiectasia/

35. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Protocolo de AT. Diagnóstico de ataxia crónica no progresiva y progresiva Código: A-NRL-PC-0080-02 Fecha aprobación: Julio de 2023 Fecha revisión: Abril de 2024

36. Hospital Vall d´Hebron. Barcelona. Ataxia telangiectasia en el paciente pediátrico: abordaje multidisciplinar [Internet]; 2023 [citado 2025 May 30]. Disponible en: https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Ataxia%20telangectasia_proposta%20UPIIP%202023_def%20%28V2%29.pdf

37. Schieving JH, de Vries M, van Vugt JM, Weemaes C, van Deuren M, Nicolai J, Wevers RA, Willemsen MA. Alpha-fetoprotein, a fascinating protein and biomarker in neurology. Eur J Paediatr Neurol. 2014 May;18(3):243-8. PMID: 24120489. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.09.003. Epub 2013 Sep 29.

38. Orphanet. Ataxia-Telangiectasia [Internet]. 2018 [citado 2025 May 30]. Disponible en: https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Emg/Int/es/AtaxiaTelangiectasia_ES_es_EMG_ORPHA100.pdf

39. Olsen J, Hahnemann J, Børresen-Dale A, Tretli S, Kleinerman R, Sankila R, Hammarström L, Robsahm TE, Kääriäinen H, Bregård A, Brøndum-Nielsen K, Yuen J, Tucker M. Breast and other cancers in 1445 blood relatives of 75 Nordic patients with ataxia telangiectasia. Br J Cancer. 2005;93(2):260-5. PMID: 15942625 PMCID: PMC2361547 doi: 10.1038/sj.bjc.6602658.

40. van Os NJH, Roeleveld N, Weemaes CMR, Jongmans MCJ, Janssens GO, Taylor AM, , Hoogerbrugge N, Willemsen MA. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. Clin Genet. 2016;90(2):105-17. PMID: 26662178 doi: 10.1111/cge.12710.

41. Verhagen MM, Last JI, Hogervorst FB, Smeets DF, Roeleveld N, Verheijen F, Catsman-Berrevoets CE, Wulffraat NM, Cobben JM, Hiel J, Brunt ER, Peeters EA, Gómez Garcia EB, van der Knaap MS, Lincke CR, Laan LA, Tijssen MA, van Rijn MA, Majoor-Krakauer D, Visser M, van 't Veer LJ, Kleijer WJ, van de Warrenburg BP, Warris A, de Groot IJ, de Groot R, Broeks A, Preijers F, Kremer BH, Weemaes CM, Taylor MA, van Deuren M, Willemsen MA. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: a genotype-phenotype study. Hum Mutat. 2012;33(3):561-71. PMID: 22213089 doi: 10.1002/humu.22016.

42. van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, Merkus PJFM, van Deuren M, de Groot IJM, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. Dev Med Child Neurol. julio de 2017;59(7):680-9.

43. Stewart GS, Last JI, Stankovic T, Haites N, Kidd AM, Byrd PJ, Taylor AM. Residual ataxia telangiectasia mutated protein function in cells from ataxia telangiectasia patients, with 5762ins137 and 7271T→ G mutations, showing a less severe phenotype. J Biol Chem. 2001;276(32):30133-41. PMID: 11382771 doi: 10.1074/jbc.M103160200.

44. McConville CM, Stankovic T, Byrd PJ, McGuire GM, Yao QY, Lennox GG, Taylor MR. Mutations associated with variant phenotypes in ataxia-telangiectasia. Am J Hum Genet. 1996;59(2):320-30. PMID: 8755918 PMCID: PMC1914715.

45. Charlesworth G, Mohire MD, Schneider SA, Stamelou M, Wood NW, Bhatia KP. Ataxia telangiectasia presenting as dopa-responsive cervical dystonia. Neurology. 2013;81(13):1148-51. PMID: 23946315 PMCID: PMC3795596 doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a55fa2.

46. Saunders-Pullman R, Raymond D, Stoessl A, Hobson D, Nakamura T, Pullman S, Lefton D, Okun MS, Uitti R, Sachdev R, Stanley K, San Luciano M, Hagenah J, Gatti R, Ozelius LJ, Bressman SB. Variant ataxia-telangiectasia presenting as primary-appearing dystonia in Canadian Mennonites. Neurology. 2012;78(9):649-57. PMID: 22345219 PMCID: PMC3286230 doi: 10.1212/WNL.0b013e3182494d51.

47. van Os NJH, van Deuren M, Weemaes CMR, van Gaalen J, Hijdra H, Taylor AMR, van de Warrenburg BPC, Willemsen MAAP. Classic ataxia-telangiectasia: the phenotype of long-term survivors. J Neurol. 2020;267(3):830-7. PMID: 31776720 PMCID: PMC7035236 doi: 10.1007/s00415-019-09641-1.

48. Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, Bedenham T, Bradwell AR, Easton DF, Lennox GG, Haites N, Byrd PJ, Taylor AM. ATM mutations and phenotypes in ataxia-telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. Am J Hum Genet, 1998;62(2): 334-45. PMID: 9463314 PMCID: PMC1376883 doi: 10.1086/301706

49. Pascual-Pascual, S I; Pascual-Castroviejo, I; Fontan, G; López-Martín, V. Ataxia-telangiectasia (A-T). Contribution with eighteen personal cases. Brain Dev. 1981;3(3):289-296.PMID: 7283089 doi: 10.1016/s0387-7604(81)80051-4

50. Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, Hogervorst FB, Smeets DF, Hiel JA, Brunt ER, van Rijn MA, Majoor Krakauer D, Oldenburg RA, Broeks A, Last JI, van't Veer LJ, Tijssen MA, Dubois AM, Kremer HP, Weemaes CM, Taylor AM, van Deuren M. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. Neurology. 2009;73(6):430-7. PMID: 19535770 doi: 10.1212/WNL.0b013e3181af33bd

51. Verhagen MM, van Alfen N, Pillen S, Weemaes CM, Yntema JL, Hiel JA, Ter Laak H, van Deuren M, Broeks A, Willemsen MA. Neuromuscular abnormalities in ataxia telangiectasia: a clinical, electrophysiological and muscle ultrasound study. Neuropediatrics. 2007;38(3):117-21. PMID: 17985259 doi: 10.1055/s-2007-985899

52. Hoche F, Daly MP, Chutake YK, Valera E, Sherman JC, Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective syndrome in ataxia-telangiectasia. Cerebellum. 2019;18(2):225-44. PMID: 30338439 doi: 10.1007/s12311-018-0983-9

53. Vinck, A., Verhagen MM, Gerven MV, de Groot, IJ, Weemaes, CM, Maassen, BA, Willemsen MA. Cognitive and speech-language performance in children with ataxia telangiectasia. Dev Neurorehabil. 2011;14(5):315-322. PMID: 21870956 doi: 10.3109/17518423.2011.603368

54. Crawford TO, Mandir AS, Lefton-Greif MA, Goodman SN, Goodman BK, Sengul H, Lederman HM. Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia. Neurology. 2000;54(7):1505-9. PMID: 10751267 doi: 10.1212/wnl.54.7.1505

55. Yabe I, Matsushima M, Soma H, Basri R, Sasaki H. Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). J Neurol Sci. 2008;266(1-2):164-6. PMID: 17950753 doi: 10.1016/j.jns.2007.09.021.

56. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. J Neurol Sci. 1997;145(2):205-11. PMID: 9094050 doi: 10.1016/s0022-510x(96)00231-6

57. Major T, Tiet MY, Horvath R, Hensiek AE. Correlation between the SARA and A-T NEST Clinical Severity Scores in Adults with Ataxia-Telangiectasia. Cerebellum. 2024;23(2):455–8. PMID: 37036622 PMCID: PMC10951025 doi:10.1007/s12311-023-01528-2

58. Lefton-Greif MA, Crawford TO, Winkelstein JA, Loughlin GM, Koerner CB, Zahurak M, Lederman HM. Oropharyngeal dysphagia and aspiration in patients with ataxia-telangiectasia. J Pediatr 2000;136(2):225-31. PMID: 10657830 doi:10.1016/s0022-3476(00)70106-5

59. Lefton-Greif MA, Crawford TO, McGrath-Morrow S, Carson KA, Lederman HM. Safety and caregiver satisfaction with gastrostomy in patients with ataxia telangiectasia. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:23. PMID: 21569628 PMCID: PMC3116459 doi:10.1186/1750-1172-6-23.

60. Ross LJ, Capra S, Baguley B, Sinclair K, Munro K, Lewindon P, Lavin M. Nutritional status of patients with ataxia-telangiectasia: A case for early and ongoing nutrition support and intervention. J Paediatr Child Health. 2015;51(8):802-7. PMID: 25656498 doi: 10.1111/jpc.12828.

61. Veenhuis SJG, van Os NJH, Janssen AJWM, van Gerven MHJC, Coene KLM, Engelke UFH, Wevers RA, Tinnevelt GH, Ter Heine R, van de Warrenburg BPC, Weemaes CMR, Roeleveld N, Willemsen MAAP. Nicotinamide Riboside Improves Ataxia Scores and Immunoglobulin Levels in Ataxia Telangiectasia. Mov Disord. 2021;36(12):2951-7. PMID:34515380 PMCID: PMC9291897 doi:10.1002/mds.28788.

62. Zielen S, Crawford T, Benatti L, Magnani M, Kieslich M, Ryan M, Meyts I, Gulati S, Borgohain R, Yadav R, Pal P, Hegde A, Kumar S, Venkateswar A, Udani V, Vinayan KP, Nissenkorn A, Fazzi E, Leuzzi V, Stray-Pedersen A, Pietrucha B, Pascual SI, Gouider R, Koenig MK, Wu S, Perlman S, Thye D, Janhofer G, Horn B, Whitehouse W, Lederman H. Safety and efficacy of intra-erythrocyte dexamethasone sodium phosphate in children with ataxia telangiectasia (ATTeST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial Lancet Neurol 2024;23(9):871-882. PMID:39152028 doi:10.1016/S1474-4422(24)00220-5.

63. Shaikh AG, Marti S, Tarnutzer AA, Palla A, Crawford TO, Zee DS, Straumann D. Effects of 4-aminopyridine on nystagmus and vestibulo-ocular reflex in ataxia-telangiectasia. J Neurol. 2013;260(1):2728-35. PubMed PMID: 23884713 doi: 10.1007/s00415-013-7046-4.

64. Brueggemann A, Bicvic A, Goeldlin M, Kalla R, Kerkeni H, Mantokoudis G, et al. Effects of Acetyl-DL-Leucine on Ataxia and Downbeat-Nystagmus in Six Patients with Ataxia Telangiectasia. J Child Neurol. 2022;37(1):20-7. PMID: 34620022 doi:10.1177/08830738211028394.

65. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin injections in dystonia. Toxins (Basel). 2013;5(2):249-66. PMID: 23381141 PMCID: PMC3640534 doi: 10.3390/toxins5020249.

66. Georgiev D, Mehta D, Zacharia A, Vinke RS, Milabo C, Candelario J, Tripoliti E, Hyam JA, Zrinzo L, Hariz M, O'Riordan S, Foltynie T, Limousin P. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus pars interna in a patient with variant ataxia-telangiectasia. Mov Disord Clin Pract. 2016;3(4):405-8. PMID: 30713931 PMCID: PMC6353429 doi: 10.1002/mdc3.12287.

67. B Beaulieu-Boire I, Aquino CC, Fasano A, Poon YY, Fallis M, Lang AE, Hodaie M, Kalia SK, Lozano A, Moro E. Deep Brain Stimulation in Rare Inherited Dystonias. Brain Stimul. 2016;9(6):905-910. PMID: 27743838 doi: 10.1016/j.brs.2016.07.009. 68. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. Toxins (Basel). 21 de mayo de 2013;5(5):1010-31.

68. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B: *Review* Sialorrhea: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. Toxins (Basel) 2013;*5(5):*1010-1031; PMID: 23698357 PMCID: PMC3709276 doi:10.3390/toxins5051010

69. McGrath-Morrow SA, Gower WA, Rothblum-Oviatt C, Brody AS, Langston C, Fan LL, Lefton-Greif MA, Crawford TO, Troche M, Sandlund JT, Auwaerter PG, Easley B, Loughlin GM, Carroll JL, Lederman HM. Evaluation and management of pulmonary disease in ataxia-telangiectasia. Pediatr Pulmonol. 2010;45(9):847–59. PMID: 20583220 PMCID: PMC4151879 doi: 10.1002/ppul.21277

70. Bhatt JM, Bush A, van Gerven M, Nissenkorn A, Renke M, Yarlett L, Taylor M, Tonia T, Warris A, Zielen S, Zinna S, Merkus PJ; European Respiratory Society. ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of ataxia telangiectasia. Eur Respir Rev. 2015;24(138):565–81. PMID: 26621971 PMCID: PMC9487625 doi: 10.1183/16000617.0066-2015

71. Méndez-Echevarría A, Caminoa MB, Del Rosal T, Casas I, Pozo F, Pascual-Pascual SI, García-Romero M, Cámara C, Calvo C. The Role of Respiratory Viruses in Children with Ataxia Telangiectasia. Viruses. 2021 9;13(5):867. PMID: 34065066 PMCID: PMC8150715 doi: 10.3390/v13050867

72. Schroeder SA, Swift M, Sandoval C, Langston C. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. Pediatr Pulmonol. 2005;39(6):537–43. PMID: 15789441 doi: 10.1002/ppul.20209

73. Hospital San Joan de Déu. Barcelona. Abordaje neumológico en pacientes afectados de Ataxia Telangiectasia Código: A-PNE-PC-0004-01. Fecha de aprobación. 2021.

74. El Boustany P, Gachelin E, Colomban C, Cernoia J, Sudour P, Carsin A, Dubus JC. A review of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children with a focus on the role of long-term treatment with macrolides. Pediatr Pulmonol. 2019 Apr;54(4):487-496. PMID: 30652424. doi: 10.1002/ppul.24252. Epub 2019 Jan 16.

75. Breuer O, Schultz A. Side effects of medications used to treat childhood interstitial lung disease. Paediatr Respir Rev. 2018;28:68–79. PMID: 29627169 doi: 10.1016/j.prrv.2018.03.002

76. Blom M, Schoenaker MHD, Hulst M, de Vries MC, Weemaes CMR, Willemsen MAAP, et al. Dilemma of Reporting Incidental Findings in Newborn Screening Programs for SCID: Parents' Perspective on Ataxia Telangiectasia. Front Immunol. 2019;10:1–11. PMID: 31781088 PMCID: PMC6851017 doi: 10.3389/fimmu.2019.02438

77. Davies EG. Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia. Expert Review of Clinical Immunology, 2009;5(5):565-575 PMID: 20477642 doi:10.1586/eci.09.35

78. Elitzur S, Shiloh R, Loeffen JLC, Pastorczak A, Takagi M, Bomken S, Baruchel A, Lehrnbecher T, Tasian SK, Abla O, Arad-Cohen N, Astigarraga I, Ben-Harosh M, Bodmer N, Brozou T, Ceppi F, Chugaeva L, Dalla Pozza L, Ducassou S, Escherich G, Farah R, Gibson A, Hasle H, Hoveyan J, Jacoby E, Jazbec J, Junk S, Kolenova A, Lazic J, Lo Nigro L, Mahlaoui N, Miller L, Papadakis V, Pecheux L, Pillon M, Sarouk I, Stary J, Stiakaki E, Strullu M, Tran TH, Ussowicz M, Verdu-Amoros J, Wakulinska A, Zawitkowska J, Stoppa-Lyonnet D, Taylor AM, Shiloh Y, Izraeli S, Minard-Colin V, Schmiegelow K, Nirel R, Attarbaschi A, Borkhardt A. ATM germ line pathogenic variants affect outcomes in children with ataxia-telangiectasia and hematological malignancies. Blood. 2024 Sep 12;144(11):1193-1205. PMID: 38917355 doi: 10.1182/blood.2024024283

79. Pérez-Villena A, Cormenzana M, de Prada I, Pérez-Martínez A, Aleo E. Ataxia-telangiectasia and wilms tumor: reduced treatment but early relapse. J Pediatr Hematol Oncol. 2013;35(4):308-10. PMID: 23612382 doi: 10.1097/MPH.0b013e31828fccdf

80. Varadhan V, Manikandan MS, Nagarajan A, Palaniyandi T, Ravi M, Sankareswaran SK, Baskar G, Wahab MRA, Surendran H. ataxia-telangiectasia Mutated (ATM) gene signaling pathways in human cancers and their therapeutic implications. Pathol Res Pract. 2024;260:155447. PMID: 38981349 doi: 10.1016/j.prp.2024.155447.

81. Dutzmann CM, Spix C, Popp I, Kaiser M, Erdmann F, Erlacher M, Dörk T, Schindler D, Kalb R, Kratz CP. Cancer in Children With Fanconi Anemia and Ataxia-Telangiectasia-A Nationwide Register-Based Cohort Study in Germany. J Clin Oncol. 2022;40(1):32-39. PMID: 34597127; PMCID: PMC8683217 doi: 10.1200/JCO.21.01495.

82. Reiman A, Srinivasan V, Barone G, Last JI, Wootton LL, Davies EG, et al. Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia telangiectasia; substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours. Br J Cancer.2011;105(4):586–91. PMID: 21792198 PMCID: PMC3170966 doi: 10.1038/bjc.2011.266

83. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A, Byrd P, Taylor M, Easton DF. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2005;97:813-22. PMID: 15928302 doi: 10.1093/jnci/dji141

84. Neves R, De Dios Perez B, Panek R, Jagani S, Wilne S, Bhatt JM, Caputi C, Cirillo E, Coman DJ, Dückers G, Gilbert DL, Kay Koenig M, Mansour L, McDermott E, Pauni M, Pignata C, Perlman SL, Porras O, Betina Porto M, Schon K, Soler-Palacin P, Nick Russo S, Takagi M, Tischkowitz M, Wainwright C, Dandapani M, Glazebrook C, Suri M, Whitehouse WP, Dineen RA. Development of cancer surveillance guidelines in ataxia telangiectasia: A Delphi-based consensus survey of international experts. Cancer Med. 2023 Jul;12(13):14663-73. PMID: 37264737 PMCID: PMC10358231 doi: 10.1002/cam4.6075

85. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;384(5):440-51. PMID: 33471974 PMCID: PMC8127622 doi: 10.1056/NEJMoa2005936

86. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med. 2021;384(5):428-39. PMID: 33471991 PMCID: PMC7611105 doi: 10.1056/NEJMoa1913948

87. Breast Cancer Association Consortium, Mavaddat N, Dorling L, Carvalho S et al. Pathology of Tumors Associated With Pathogenic Germline Variants in 9 Breast Cancer Susceptibility Genes. JAMA Oncol. 2022;8(3):e216744. PMID: 35084436 PMCID: PMC8796069 doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6744

88. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023;34(1):33-47. PMID: 36307055 doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.004

89. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, Larson K, Rosenthal ET, Singh NA, et al. Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (*ATM*) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. Cancer Prev Res (Phila). 2021;14(4):433-40. PMID: 33509806 PMCID: PMC8026745 doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448

90. Dbouk M, Katona BW, Brand RE, Chak A, Syngal S, Farrell JJ, et al. The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and Survival. J Clin Oncol. 2022;40(28):3257-66. PMID: 35704792 PMCID: PMC9553376 doi: 10.1200/JCO.22.00298

91. Lockman JL, Iskander AJ, Bembea M, Crawford TO, Lederman HM, McGrath-Morrow S, Easley RB. Anesthetic and perioperative risk in the patient with Ataxia-Telangiectasia. Paediatr Anesth. 2012;22 (3): 256-62 PMID: 22098343 doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03739.x

92. Stewart E, Prayle AP, Tooke A, Pasalodos S, Suri M, Bush A, Bhatt JM. Growth and nutrition in children with ataxia telangiectasia. Arch Dis Child. 2016;101(12):1137-41 PMID: 27573920 doi: 10.1136/archdischild-2015-310373

93. Krauthammer A, Lahad A, Sarouk Y, Somech R, Nissenkorn A, Modan-Moses D, Levi-Kidron H, Sadeh-Kon T, Weiss B. Long-term nutritional and gastrointestinal aspects in patients with ataxia telangiectasia. Nutrition. 2018;46:48-52. PMID: 29290356 doi: 10.1016/j.nut.2017.08.008

94. McGrath-Morrow SA, Rothblum-Oviatt CC, Wright J, Schlechter H, Lefton-Greif MA, Natale VA, Crawford TO, Lederman HM. Multidisciplinary Management of Ataxia Telangiectasia: Current Perspectives. J Multidiscip Healthc. 2021;14:1637-44. PMID: 34234451 PMCID: PMC8253936 doi: 10.2147/JMDH.S295486

95. Khan M, Cassidy E, Parkin T, Wallace A, Carter B, Paton J, Donohue K, Mitchell S, Quin G, McNarry N, Hartley H, Bailey H, Whitehouse W, Medd R, Zahidi A, McMullan M, Bunn L. The Care and Management of Children and Young People with Ataxia Telangiectasia Provided by Nurses and Allied Health Professionals: a Scoping Review. Cerebellum. 2024;23(2):722-56. PMID: 37119406 PMCID: PMC10148630 doi: 10.1007/s12311-023-01555-z

96. Paulino TL, Rafael MN, Hix S, Shigueoka DC, Ajzen SA, Kochi C, Suano-Souza FI, da Silva R, Costa-Carvalho BT, Sarni ROS. Is age a risk factor for liver disease and metabolic alterations in ataxia telangiectasia patients? Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):136. PMID: 28778179 PMCID: PMC5545012 doi: 10.1186/s13023-017-0689-y

97. Barreto TLN, de Carvalho Filho RJ, Shigueoka DC, Fonseca FLA, Ferreira AC, Kochi C, Aranda CS, Sarni ROS. Hepatic fibrosis: a manifestation of the liver disease evolution in patients with Ataxia-telangiectasia. Orphanet J Rare Dis. 2023;18:105-116. PMID: 37147676 PMCID: PMC10161655 doi: 10.1186/s13023-023-02720-7

98. Weiss B, Krauthammer A, Soudack M, Lahad A, Sarouk I, Somech R, Heimer G, Ben-Zeev B, Nissenkorn A. Liver disease in pediatric patients with ataxia Telangiectasia: a novel report. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(4):550-5. PMID: 26594831 doi: 10.1097/MPG.0000000000001036

99. Donath H, Wölke S, Knop V, Heß U, Duecker RP, Trischler J, Poynard T, Schubert R, Zielen S. Liver Assessment in Patients with Ataxia-Telangiectasia: Transient Elastography Detects Early Stages of Steatosis and Fibrosis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2023;2023:2877350. PMID: 36941982 PMCID: PMC10024628 doi: 10.1155/2023/2877350

100. Ehlayel M, Soliman A, De Sanctis V. Linear growth and endocrine function in children with ataxia telangiectasia. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18(Suppl 1):S93-6. PMID: 25538885 PMCID: PMC4266876 doi: 10.4103/2230-8210.145079

101. Natale VA, Cole TJ, Rothblum-Oviatt C, Wright J, Crawford TO, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Schlechter H, Lederman HM. Growth in ataxia telangiectasia. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):123. PMID: 33691726 PMCID: PMC7945359 doi: 10.1186/s13023-021-01716-5