



Ataxia-Telangiectasia

También llamada: A-T, síndrome de ataxia-telangiectasia, ATM, telangiectasia cerebello-oculocutánea, síndrome de Louis-Bar

¿Qué es la ataxia-telangiectasia?

Ataxia-telangiectasia es una afección genética poco frecuente que afecta al sistema nervioso central, el sistema inmunitario y otros sistemas del cuerpo. Los niños con esta afección tienen ataxia, o dificultades para coordinar sus movimientos. También tienen pequeños grupos de vasos sanguíneos dilatados, llamados telangiectasias, que se dan en los ojos y la superficie de la piel. En comparación con las personas que no tienen ataxia-telangiectasia, corren un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer de la sangre y del sistema inmunitario.

En las personas con ataxia-telangiectasia, la ataxia suele comenzar a principios de la niñez, típicamente antes de los 5 años, y empeora con el correr del tiempo. La mayoría de los niños con ataxia-telangiectasia eventualmente tendrá dificultades para caminar y problemas de equilibrio y coordinación manual. Además pueden tener otros problemas del sistema nervioso, que incluyen los siguientes:

- Dificultad para hablar
- Apraxia oculomotora (dificultad para mover los ojos de lado a lado)
- Corea (movimientos bruscos involuntarios)
- Mioclonos (contracciones musculares)
- Neuropatía (afecciones en la función nerviosa).

Para el momento en que alcanzan la adolescencia, muchas personas con ataxia-telangiectasia necesitan una silla de ruedas.

¿Qué causa la ataxia-telangiectasia?

La ataxia-telangiectasia es causada por cambios en un gen conocido como *ATM*. Los genes transportan información que indica a las células del cuerpo cómo funcionar. *El gen ATM es necesario para que las células puedan reparar el material genético dañado (ADN).*

La mayoría de las personas sin ataxia-telangiectasia tienen dos copias funcionales del gen *ATM* en sus células. Una copia es heredada de la madre y la otra, del padre. Las células de las personas con ataxia-telangiectasia tienen dos copias mutadas del gen *ATM*. Una copia mutada es heredada de la madre y la otra, del padre. Los cambios hacen que el gen *ATM* no funcione correctamente. A éstos se los llama mutaciones.

Cuando ambas copias del gen *ATM* tienen mutaciones, las células no pueden reparar los daños a su ADN tan bien como podrían hacerlo en alguien sin ataxia-telangiectasia. Las células se vuelven inestables y a veces mueren o crecen y forman un tumor. Por eso las personas con ataxia-telangiectasia corren un riesgo más alto de tener algunos tipos de cáncer.

Las personas con sólo una copia mutada del gen *ATM* no tienen ataxia-telangiectasia ni presentan signos ni síntomas de la afección. A estas personas se las llama “portadoras”. Las portadoras (mujeres con una copia mutada del gen *ATM*) corren un riesgo levemente más alto de tener cáncer de mama que la población general.



Los padres de un niño con ataxia-telangiectasia tienen un 25% de posibilidades (1 en 4) de tener otro hijo con la misma afección. Tienen un 50% de probabilidades (1 de cada 2) de tener un hijo que sea portador de una sola copia de una mutación del *ATM*. Ese niño sería portador. Los portadores no tienen ataxia-telangiectasia pero pueden pasar el gen *ATM* mutado a sus propios hijos. Tienen un 25% de posibilidades (1 en 4) de tener un hijo con dos copias normales del gen *ATM*. Ese niño no tendría ataxia-telangiectasia ni sería portador. Los niños con dos copias normales del gen *ATM* transmitirían únicamente copias normales del gen *ATM* a sus propios hijos.

Una persona con ataxia-telangiectasia tiene diferentes riesgos de tener un hijo con ataxia-telangiectasia. Específicamente, una persona con ataxia-telangiectasia transmitirá una mutación del gen *ATM* a cada uno de sus hijos. Las probabilidades de que esta persona tenga un hijo con ataxia-telangiectasia dependen de si su pareja también tiene una mutación en el gen *ATM*. Si la pareja tiene una mutación en el gen *ATM*, tienen un 50% de probabilidades (1 de cada 2) de tener un hijo con la afección. Tienen un 50% de probabilidades (1 de cada 2) de tener un hijo que sea portador de una sola copia de una mutación del *ATM*. Si la pareja no tiene una mutación en el gen *ATM*, ninguno de sus hijos tendrá ataxia-telangiectasia, pero todos serán portadores.

¿Cuál es el riesgo de cáncer para las personas con ataxia-telangiectasia?

Las personas con ataxia-telangiectasia tienen una probabilidad de aproximadamente 40% de tener cáncer. Entre aquellos que tienen cáncer, la mayoría tendrá leucemia (cáncer de las células sanguíneas) o linfoma (cáncer de las células inmunitarias). Otros tipos de cáncer que podrían desarrollarse incluyen:

- Cáncer de ovarios
- Cáncer de mama
- Cáncer de tiroides
- Tumores en las glándulas parótidas (salivales)
- Cáncer gástrico (de estómago)
- Melanoma (cáncer de piel)
- Leiomiomas (tumores en los músculos lisos)

Las portadoras (mujeres con una copia mutada del gen *ATM*) corren un riesgo levemente más alto de tener cáncer de mama que quienes no son portadoras. El riesgo es relativamente bajo (aproximadamente 2 a 4 veces mayor que en la población general). Debido a este riesgo, algunos médicos recomiendan que las portadoras de mutaciones en el gen *ATM* consideren hacerse evaluaciones de cáncer de mama a una edad más temprana que la gente que no es portadora. Actualmente los portadores de mutaciones en el gen *ATM* no se consideran en mayor riesgo de otros tipos de cáncer, además del cáncer de mama.

¿Qué otras características físicas se observan en personas con ataxia-telangiectasia?

Las personas con ataxia-telangiectasia podrían tener otros problemas médicos. No todas las personas con ataxia-telangiectasia tendrán todas las características físicas enumeradas a continuación. Estas características físicas varían según la persona.

- Sistema inmunitario debilitado que da como resultado infecciones más frecuentes
- Sensibilidad a la radiación ionizante (como la utilizada para tomografías computadas y radiografías)
- Aparición de canas a una edad prematura
- Sistema endocrino (hormonal) anormal, incluyendo diabetes tipo 2, baja estatura y pubertad retrasada
- Problemas de aprendizaje leves o discapacidad intelectual leve
- Cerebelo (una parte del cerebro) más pequeño que lo normal, cosa que puede observarse en una resonancia magnética después de los 7 u 8 años de edad

- Vida más breve (la mayoría de los pacientes vive hasta la década de los años 20; algunos llegan a la de los 40 o 50)

La gravedad de los signos y síntomas de la ataxia-telangiectasia varía entre familias. Sin embargo, las personas con ataxia-telangiectasia de una misma familia suelen tener un curso similar de la enfermedad.

¿Cómo se evalúa a las personas con ataxia-telangiectasia para la detección de tumores?

Las personas con ataxia-telangiectasia deben ser tratadas por un médico que conozca bien esta afección. Los niños con ataxia-telangiectasia deben someterse lo antes posible a evaluaciones regulares para detectar cáncer. El objetivo de la evaluación es encontrar y tratar el cáncer precozmente para permitir que los pacientes obtengan los mejores resultados.

En este momento, no existen recomendaciones establecidas de evaluaciones de cáncer estándar para los niños con ataxia-telangiectasia. En general se recomienda lo siguiente:

- **Exámenes físicos anuales** por parte de un médico que conozca bien la afección, prestando especial atención a signos de leucemia o linfoma (pérdida de peso, moretones y dolor o hinchazón localizados)
- **Revisiones anuales** con el pediatra habitual del niño.

Para los portadores de una copia de gen *ATM* mutado, podría recomendarse la realización de evaluaciones de cáncer de mama tempranas. Esta decisión deberá tomarla el médico que maneje a pacientes con mayor riesgo de cáncer de mama.

Si se detecta cáncer, es muy importante buscar a un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer en personas con ataxia-telangiectasia. Las dosis estándar de algunos tipos de quimioterapia y terapia de radiación podrían ser más nocivas para los pacientes con ataxia-telangiectasia. Podrían requerirse dosis menores de quimioterapia o radiación.

Es posible que los análisis recomendados cambien con el transcurso del tiempo, a medida que los médicos aprendan más acerca de la ataxia-telangiectasia. Los padres deben hablar sobre todas las opciones de evaluación para sus hijos con un médico que conozca bien esta afección. Como la ataxia-telangiectasia es una afección compleja, es muy importante que los padres busquen a un médico experimentado para sus hijos.

¿Cómo se diagnostica la ataxia-telangiectasia?

Un médico podría sospechar ataxia-telangiectasia de acuerdo con signos y síntomas de la afección. Se pueden utilizar varios exámenes de laboratorio en apoyo del diagnóstico clínico de ataxia-telangiectasia:

- Exámenes específicos que miden la cantidad de proteína ATM en las células. El gen *ATM* fabrica una proteína que también se llama ATM. Si una persona tiene una copia mutada del gen *ATM*, generalmente tendrá niveles de proteína ATM en sus células mucho más bajos que lo normal.
- Análisis de sangre para medir los niveles de una proteína llamada alfa-fetoproteína. Más del 95% de las personas con ataxia-telangiectasia tienen niveles altos de alfa-fetoproteína, pero los niveles son muy bajos en la mayoría de las personas que no tienen esta afección. Los médicos no saben por qué el nivel de alfa-fetoproteína es tan alto en las personas que padecen esta afección.
- Exámenes de radiosensibilidad para medir cuán bien puede reparar el ADN dañado una célula. Las células normales que contienen proteína ATM funcional deberían poder repararse solas tras la exposición a radiación. Las células de personas con ataxia-telangiectasia no sobreviven normalmente tras la exposición a radiación porque no logran reparar tan bien el ADN.
- Análisis de cromosomas para buscar la traslocación que se puede dar en células tratadas con una sustancia química determinada. Los cromosomas son las partes de la célula que contienen el material

genético (ADN). Una traslocación se da cuando los cromosomas se rompen y los fragmentos se vuelven a unir de forma inadecuada a otros cromosomas.

¿Cómo se hacen las pruebas genéticas para ataxia-telangiectasia?

El médico podría sospechar de ataxia-telangiectasia después de estudiar la historia clínica o los antecedentes familiares de una persona y después de llevar a cabo algunos de los exámenes indicados anteriormente. En la mayoría de los casos, un médico o asesor genético hará preguntas acerca de la salud de la persona y de otros miembros de la familia.

El asesor genético o el médico registrarán qué miembros de la familia han desarrollado signos y síntomas de ataxia-telangiectasia, inclusive cáncer, y a qué edades aparecieron los mismos. A partir de esta información, crearán un árbol genealógico. Los médicos y los asesores genéticos examinarán el árbol genealógico para descubrir si los patrones coinciden con lo que podría verse en casos de ataxia-telangiectasia. Si se sospecha que un niño u otros miembros de la familia tienen la afección, el médico o el asesor genético probablemente recomendarán pruebas genéticas del gen *ATM*.

Pruebas genéticas de diagnóstico

Si el médico o el asesor genético sospechan que una persona tiene ataxia-telangiectasia, las pruebas de diagnóstico se podrán llevar a cabo de la siguiente manera:

- Se obtiene una muestra de sangre.
- Se aísla el ADN a partir de las células de la muestra. Los genes de una persona están hechos de ADN.
- Se revisan ambas copias del gen *ATM* de la persona en busca de posibles cambios. Un especialista en genética compara las dos copias del gen *ATM* de la persona con copias normales del gen. Si hay diferencias, el especialista decide si podrían causar una determinada afección, como la ataxia-telangiectasia.
- Si se encuentra una mutación del gen *ATM*, el asesor genético trabajará junto a la familia de las siguientes maneras:
 - Ayudando a que la familia entienda los riesgos de la ataxia-telangiectasia
 - Averiguando si hay otros miembros de la familia que deberían someterse a pruebas para detectar la mutación.
 - Ayudando a tomar decisiones sobre pruebas genéticas prenatales.

Es importante recordar que las pruebas genéticas no siempre encuentran una mutación en el gen *ATM* en todas las personas con ataxia-telangiectasia. Una persona podría tener ataxia-telangiectasia aunque no se detecten mutaciones del *ATM*. Podría haber otros genes vinculados a la afección que los médicos aún no conozcan, o podría haber mutaciones que el examen no haya descubierto.

Pruebas genéticas prenatales

Los padres pueden someterse a pruebas prenatales para descubrir si un embarazo está afectado con mutaciones de *ATM* conocidas en la familia. Las pruebas pueden realizarse antes del embarazo o durante el mismo.

Las personas que consideren la posibilidad de hacerse pruebas prenatales deben trabajar con un asesor genético para analizar los pros y los contras de las pruebas. El asesor genético puede además ayudar a los padres a decidir cómo desean manejar los resultados de las pruebas.

Pruebas antes del embarazo: las pruebas que se hacen antes del embarazo se llaman diagnóstico genético previo a la implantación (*preimplantation genetic diagnosis*, PGD). Este tipo especial de prueba genética se hace junto con la fertilización *in vitro* (IVF, por sus siglas en inglés). Las PGD ofrecen una manera de someter a los embriones a pruebas de detección de mutaciones de *ATM* conocidas antes de introducirlos en el útero.

Pruebas que ocurren durante el embarazo - Pruebas que se pueden hacer para ver si un embarazo está afectado con mutaciones conocidas de *ATM*. Un médico obtiene células del embarazo de una de dos formas:

- **Muestreo de vellosidades coriónicas** (CVS, por su sigla en inglés) — durante el primer trimestre (primeros tres meses).
- **Amniocentesis** — durante el segundo trimestre o después (últimos seis meses).

El tejido recolectado se puede analizar para detectar la presencia de mutaciones de *ATM* identificadas en la familia. Ambas pruebas conllevan riesgos menores y se deben analizar con un médico o un asesor genético experimentados.

Preocupaciones especiales

Las pruebas genéticas para ataxia-telangiectasia son un proceso complejo. Las personas que estén pensando hacerse pruebas deben tener en cuenta los beneficios y los riesgos. Antes de someterse a las pruebas, deben hablar acerca del proceso con un asesor genético. Si eligen hacerse las pruebas, deben revisar los resultados de las mismas con el médico o el asesor genético para asegurarse de entender el significado de los resultados.

A veces los niños o adultos con ataxia-telangiectasia pueden sentirse tristes, ansiosos o enojados. Es posible que los padres que pasan una mutación del *ATM* a uno o más de sus hijos se sientan culpables. Algunas personas con una mutación o mutaciones del gen *ATM* podrían tener problemas para obtener cobertura por discapacidad, seguro de vida o seguro de asistencia a largo plazo en algunos estados. Se puede encontrar más información sobre discriminación genética en www.ginahelp.org.

¿Los niños con ataxia-telangiectasia tienen alguna otra necesidad de atención médica especial?

Debido a otras inquietudes médicas vinculadas a la ataxia-telangiectasia, otros especialistas deberían evaluar al paciente:

- Neurología
- Inmunología
- Terapia de apoyo (como fisioterapia, terapia ocupacional y terapia del habla)
- Controles regulares del desarrollo y avance en la escuela, **según los médicos lo consideren necesario para el niño.**

Las personas con ataxia-telangiectasia de todas las edades corren un mayor riesgo de padecer cáncer. Deben controlar su salud y adoptar hábitos saludables durante toda la vida. Es importante seguir haciéndose revisiones y evaluaciones físicas regulares. De esa forma, es posible detectar precozmente cualquier tipo de cáncer en su estadio más tratable.

Tanto las personas con ataxia-telangiectasia como los portadores son más sensibles a los efectos de la radiación. Podría aumentar su riesgo de desarrollar cáncer. Por eso deben evitarse siempre que sea posible los exámenes médicos con radiación, como las tomografías computadas, radiografías y mamografías. En ciertas ocasiones el médico podría decidir que estos exámenes son necesarios, si los beneficios del

examen aventajan el riesgo de desarrollar cáncer como resultado del mismo. Además, las personas con ataxia-telangiectasia requieren atención especial cuando se necesita anestesia.

Otras ideas para reducir el riesgo de cáncer:

- Llevar una dieta saludable con mucha fruta y verdura.
- Hacer ejercicio regularmente.
- Evitar fumar o usar productos de tabaco.
- Evitar el humo de segunda mano.
- Evitar la exposición excesiva al sol y usar siempre pantalla solar y sombrero al estar expuesto al sol

Las personas con ataxia-telangiectasia deben estar muy atentas a signos o síntomas generales que pudieran indicar un cáncer:

- Pérdida de peso inexplicable.
- Pérdida del apetito.
- Moretones de fácil aparición
- Sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales
- Dolores, bultos o inflamaciones sin explicación.
- Dolores de cabeza o cambios en la visión o en la función nerviosa que no desaparecen

Es importante buscar atención médica si surge algo inusual.

¿Qué otra información y recursos hay para los niños con ataxia-telangiectasia y sus familias?

Recursos sobre ataxia-telangiectasia:

- A-T Children's Project
(www.atcp.org)
- National Ataxia Foundation
(www.ataxia.org)
- National Organization for Rare Disorders: ataxia-telangiectasia
(rarediseases.org/rare-diseases/ataxia-telangiectasia/)

Más recursos sobre pruebas genéticas y cáncer hereditario:

- Making Sense of Your Genes: A Guide to Genetic Counseling
(www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115508/)
 - Young People with Cancer: A Parent's Guide
(www.cancer.gov/publications/patient-education/young-people)
 - Gene Ed
(geneed.nlm.nih.gov/)
-

Fuentes:

1. Children's Hospital of Philadelphia – Ataxia-Telangiectasia
www.chop.edu/conditions-diseases/ataxia-telangiectasia#.VakfaWfbI5s
2. Genetics Home Reference – Ataxia-Telangiectasia
ghr.nlm.nih.gov/condition/ataxia-telangiectasia
3. GeneReviews – Ataxia-Telangiectasia
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/