

Nueva mutación en el gen ATM en paciente con ataxia telangiectasia. Caso clínico

New mutation in ATM gen in patient with Ataxia Telangiectasia. Clinical case

Felipe Ruiz-Botero^a, Juliet T. Rodríguez-Guerrero^b

^aMédico. Investigador Centro de investigación en anomalías congénitas y enfermedades raras de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Icesi; Docente Universidad del Valle. Cali, Colombia

^bEstudiante de sexto año de medicina, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido el 30 de agosto de 2016; aceptado el 14 de noviembre de 2016

Resumen

Introducción: El síndrome de ataxia telangiectasia (AT) es una enfermedad genética autosómica recesiva de compromiso multisistémico, con un espectro clínico amplio, ocasionada por la mutación del gen ATM, lo que causa la disminución o ausencia de la proteinkinasa ATM, por lo que se alteran procesos del ciclo celular, reparación del ADN y apoptosis. El objetivo de este artículo es el de reportar el caso de una paciente con síndrome de AT causada por una mutación no reportada previamente en la literatura. **Caso clínico:** Paciente originaria de Colombia, de 14 años de edad, con manifestaciones clínicas y fenotípicas clásicas del síndrome de AT a partir de los 6 años de edad, con alteración pondoestatural, infecciones respiratorias a repetición, telangiectasias oculocutáneas y compromiso neurológico progresivo, caracterizado por regresión en su desarrollo psicomotor, ataxia y apraxia oculomotora. Se realizó secuenciación del gen ATM que demostró mutación en homocigosis no reportada previamente en la literatura. **Discusión:** En Latinoamérica son escasos los reportes de pacientes con AT y pocos aquellos en donde se describen los hallazgos moleculares. Los estudios moleculares son una herramienta que facilita el diagnóstico y permite orientar mejor el manejo y pronóstico de pacientes con enfermedades neurodegenerativas. El reporte de variantes moleculares no descritas es de gran importancia para establecer la causa etiológica de este tipo de patologías en grupos poblacionales diversos, como lo son los países de Latinoamérica.

Palabras clave:

Ataxia-telangiectasia, ataxia cerebelosa, genética médica, enfermedad neurodegenerativa

Abstract

Introduction: The ataxia telangiectasia syndrome (AT) is a genetic disease with an autosomal recessive inheritance pattern, with multisystem involvement and a broad clinical spectrum. It is caused by the mutation of the ATM gene, causing reduction or absence of the ATM protein kinase, altering processes in the cell cycle, DNA repair and apoptosis. The objective of this article is to report the case of a patient with ataxia telangiectasia syndrome, caused by a mutation not previously reported

Keywords:

Ataxia-telangiectasia, cerebellar ataxia, medical genetic, neurodegenerative disease

in the literature. **Case report:** A 14 year-old patient native to Colombia, with classic clinical and phenotypical manifestations of AT syndrome, which started at 6 years of age with pondostatural alteration, recurrent respiratory infections, oculocutaneous telangiectasias and progressive neurological disorder that included: regression in her psychomotor development, ataxia and oculomotor apraxia. ATM gene sequencing is performed evidencing a homozygous mutation not reported in literature. **Discussion:** In Latin America are sparse the number of reports of patients with ataxia telangiectasia and only few of these describe their molecular findings. Molecular studies allow the diagnosis and a better orientation in the management and prognosis of patients with neurodegenerative diseases. The report of undescribed molecular variants is of great importance to establish the etiology of such diseases in diverse population groups, such as the countries of Latin America.

Introducción

El síndrome de ataxia telangiectasia (AT) es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por déficit neurológico progresivo, compromiso inmunológico y predisposición a cáncer. Afecta 1 de cada 44.000 a 100.000 personas en el mundo, con hasta 2% de portadores reportados en americanos caucásicos^{1,2}.

El primer caso fue reportado en 1926 por Syllaba y Henner³, sin embargo, no fue hasta 1964 que recibe el nombre de AT por el Dr. L. Martín. En 1988 Gatti y cols.⁴ mapean el gen ATM en el cromosoma 11q22.3-23.1; en 1995, Savitsky y cols.⁵ lo identifican como gen responsable del síndrome de AT.

La proteína ATM es un polipéptido de 350 kDa, con actividad catalítica y un motivo característico de la familia kinasa-like PI-3 (PIKKs), este cumple funciones reguladoras en vías de señalización en respuesta a nutrientes, factores de crecimiento, balance de energía, reparación del ADN. También en homeostasis se reporta actúa en vías metabólicas mediadas por insulina, en el ciclo celular y senescencia celular^{2,6,7}. La mutación del gen ATM provoca disminución o ausencia de la proteína ATM, esto en respuesta a la acumulación del ADN alterado en el cerebelo resulta directamente en apoptosis celular, causando neurodegeneración, atrofia cerebelosa y ataxia⁸⁻¹⁰.

Las manifestaciones clínicas de la AT aparecen en la infancia temprana, siendo la ataxia cerebelosa progresiva la primera en aparecer², gran parte de los pacientes entre 5 y 10 años presentan alteraciones severas. Otros hallazgos clínicos incluyen: apraxia oculomotora, alteración de los movimientos oculares, disfunción cognitiva y telangiectasias oculocutáneas^{1,9}; así como distonía y coreoatetosis en el 90% de los pacientes. También disminución de la respuesta inmune celular secundaria a hipoplasia de timo y linfopenia periférica, comportamiento similar al envejecimiento del sistema inmune⁶; trastornos endocrinos primarios asociados a retraso en el crecimiento e inicio de la pubertad y resistencia periférica a la insulina^{2,6}.

Esta patología tiene un patrón de herencia auto-

sómico recesivo, afectando a hombres y mujeres por igual. Los portadores heterocigotos de la mutación tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias en mama, sistema gastrointestinal, vejiga y piel, entre otros. En los homocigotos el riesgo de neoplasias también es mayor, sobre todo cáncer de origen linforreticular, tipo linfoma no-Hodgkin, linfoma Hodgkin y diversas formas de leucemia de células T, los cuales, usualmente, aparecen entre la segunda y tercera década de la vida. En pacientes adultos se han descrito mayormente tumores sólidos de órganos reproductores y gastrointestinales^{6,11-13}.

El objetivo de este artículo es el de reportar el caso de una paciente de origen colombiano, con síndrome de ataxia telangiectasia, causada por una mutación no reportada previamente en la literatura.

Caso clínico

Paciente de raza mestiza, actualmente con 14 años de edad, originaria del municipio del Tambo, departamento de Cauca (Colombia). La paciente fue producto de la primera gestación de padres no consanguíneos, madre de 16 años de edad y padre de 25 años de edad al momento de la gestación. La historia prenatal no evidenció exposición a teratógenos o presencia de otras patologías de relevancia. Los informes ecográficos no evidenciaron alteraciones morfológicas.

El parto fue vaginal a las 34 semanas de gestación, por ruptura prematura de membranas e inicio de trabajo de parto pretérmino, peso de 2.450 g (-1,86 desviaciones estándar (DS)), Talla 47 cm (-1,15 DS). Al nacimiento no se registró la presencia de anomalías congénitas mayores u otras complicaciones.

La paciente presentó desarrollo psicomotor normal con sostén cefálico a los 4 meses, sedestación 6 meses, bipedestación 11 meses y patrón de marcha 14 meses. A los 2 años de edad se evidenció alteración de la marcha exhibiendo aumento en la base de sustentación, inestabilidad y caídas frecuentes.

A los 6 años de edad fue evaluada por endocrino-

logía por baja talla para la edad e inició manejo con hormona de crecimiento durante 6 meses sin mejoría, sin embargo se reportó progresión de la ataxia y el temblor, por lo que la suspendieron. Hacia los 7 años era totalmente dependiente para su desplazamiento, con pobre control postural y temblor distal en 4 extremidades, con limitación del proceso educativo.

Durante este período la paciente fue evaluada en los servicios de pediatría y neurología pediátrica y se realizaron estudios entre los cuales se incluyeron: Electroencefalograma que no evidenció alteraciones; Resonancia magnética de cerebro con signos atróficos cerebelosos caracterizados por aumento del espacio subaracnoideo interfolias y aumento de tamaño del cuarto ventrículo (figura 1), lo cual es anormal para la edad de la paciente, con signos de atrofia bulbar, sin otros signos sugerentes de atrofia del resto del tronco encefálico y sin alteraciones significativas en los hemisferios cerebrales; Alfa feto proteína 350 ng/ml (elevado); po-

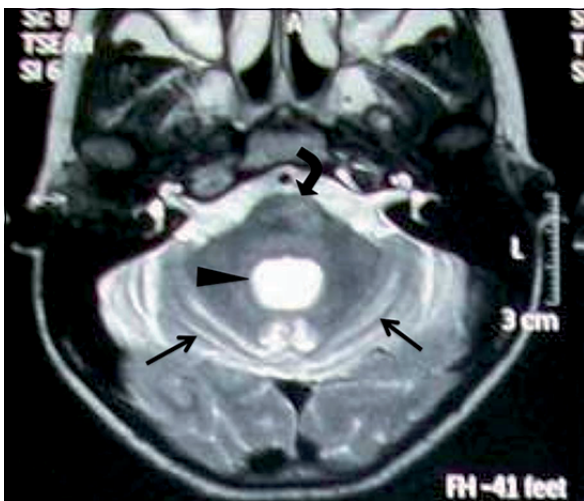


Figura 1. Resonancia magnética de cerebro, secuencias axiales potenciadas en T2 que demuestran aumento del espacio subaracnoideo interfolias (flechas) y del cuarto ventrículo (cabeza de flecha) como signos de atrofia cerebelosa asociados a moderada atrofia del bulbo raquídeo (flecha curva) y algunos cambios atróficos en pedúnculos cerebelosos.

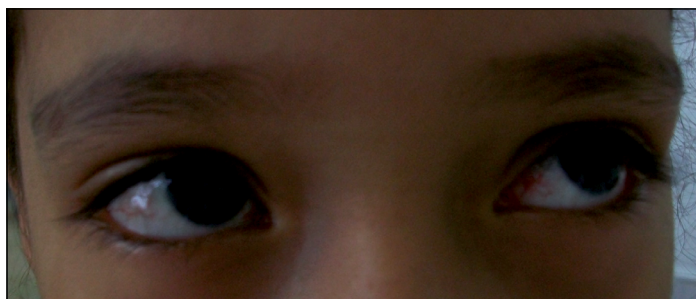


Figura 2. Paciente a los 14 años de edad, nótese telangiectasias oculares.

tenciales auditivos evocados e inmunoglobulinas A, G y M dentro de límites normales.

Posteriormente fue evaluada por el servicio de dismorfología y genética pediátrica a los 14 años de edad, al examen físico presentaba talla baja 1,38 mts (-4,06 DS) y bajo peso 27 Kg (-4,76 DS), facies inexpressivas, cara triangular, telangiectasias oculocutáneas (figura 2), alteración de los movimientos oculares, ataxia troncal con pruebas cerebelosas positivas y limitación moderada a severa de la marcha e hipersensibilidad al sol. La revisión por sistemas evidenció infecciones respiratorias a repetición.

Por los hallazgos clínicos descritos se consideró que el fenotipo de la paciente era compatible con el Síndrome de Ataxia telangiectasia y dado las implicaciones pronósticas de esta entidad se solicitó secuenciación para el gen ATM, utilizando el panel de AT NextGeneDx®. Esta prueba detectó un cambio en homocigosis, que consiste en una deleción de una A (c.7767delA), y un cambio en homocigosis, una transición de una T por una C (c.162T>C) que da lugar a un cambio sinónimo en la proteína (p.Tyr54Tyr).

Discusión

La AT es una patología de herencia autosómica recesiva, de compromiso multisistémico, cuyo diagnóstico usualmente se basa en una triada clínica de signos neurológicos, priorizado por un síndrome cerebeloso evolutivo, consistente en disinerxia, temblor intencional, adiadococinesia, e hipotonía generalizada que produce pérdida de la marcha. Otros hallazgos incluyen alteraciones oculocutáneas como la presencia de telangiectasias, y manchas café con leche; inmunodeficiencia humoral y celular variable responsable de infecciones respiratorias recurrentes, alta incidencia de neoplasias, hipersensibilidad a la radiación iónica, retardo en el crecimiento somático, disgenesia gonadal, y niveles elevados de alfa fetoproteína^{2,14-17}.

Los síntomas neurológicos de la AT pueden ser explicados por la eliminación sistemática de ciertas poblaciones celulares. Esto se expresa como una atrofia de la corteza cerebelosa progresiva, la destrucción de los ganglios de la base, desmielinización de las columnas posteriores y pérdida de neuronas en el asta anterior del cordón espinal. Los signos oculocutáneos son secundarios a las manifestaciones neurológicas, las telangiectasias generalmente se presentan inicialmente en ojos, y de manera posterior en la piel, particularmente en los lóbulos de las orejas¹⁸.

Aunque en la literatura clásicamente se describen estos hallazgos fenotípicos, el espectro clínico de la AT es muy amplio, con presentaciones no-clásicas que pueden o no exhibir anomalías neurológicas, con al-

teraciones motoras, sin ataxia cerebelosa, y sin telangiectasias oculares. Esto lleva a que en algunos casos el diagnóstico sea difícil de realizar².

En el reporte actual presentamos el caso de una paciente de origen colombiano, con fenotipo clásico de AT. Al realizar el panel molecular diagnóstico se reportó un cambio en homocigosis, que consiste en una delección de una A (c.7767delA) que produce un cambio en el marco de lectura produciendo un codón de parada prematuro (p.Lys2589Asnfs*17). Dicha delección no ha sido descrita previamente en la literatura, sin embargo al realizar la simulación del efecto sobre la proteína (PolyPhen 2), se considera que su efecto deletéreo en la proteína es patológica.

Concomitantemente el panel identificó un cambio en homocigosis, una transición de una T por una C (c.162T>C), que produce un cambio sinónimo en la proteína (p.Tyr54Tyr). Este cambio fue reportado previamente en bases de datos como dbSNP, ClinVar, y NCBI (rs3218690); y se considera de significado clínico probablemente benigno. Sin embargo, llama la atención que dicho cambio fue reportado previamente en otro paciente con diagnóstico de AT¹⁹.

Actualmente no existe tratamiento efectivo para la AT, el manejo clínico de esta patología se enfoca en una aproximación sintomática y de soporte; y la prevención de manifestaciones tempranas de AT hasta el momento no ha sido satisfactoria. Intervenciones terapéuticas como terapia física temprana y continua minimizan la aparición de contracturas, las cuales aparecen con el tiempo en casi todos los afectados. La terapia de reemplazo de inmunoglobulina intravenosa ha probado reducir el número y la severidad de las infecciones en pacientes que las presentan. Cuidados de rehabilitación y soporte son necesarios, incluyendo terapia física, ocupacional, del lenguaje y deglución²⁰.

Se recomienda el monitoreo pulmonar regular, en caso de detectar hipoxemia es requerida la instauración de oxígeno-terapia a largo plazo y reducir al mínimo el seguimiento radiográfico¹⁶.

La predisposición a malignidad sugiere la necesidad de hacer chequeos médicos preventivos, en búsqueda de signos tempranos. El uso y las dosis para instaurar radioterapia o quimioterapia son controversiales debido a la hipersensibilidad que presentan estos pacientes a radiaciones ionizantes, por lo que se sugiere que el manejo oncológico sea realizado en centros especializados^{16,20}.

A pesar de que esta patología se encuentra ampliamente descrita en la literatura, son pocos los casos reportados originarios de Latinoamérica, la mayoría de estos reportes se enfocan en un seguimiento clínico de los pacientes, o en la descripción de presentaciones clínicas atípicas; siendo así escasos aquellos en don-

de se describen los hallazgos moleculares o mutaciones²¹⁻²⁷.

Se considera que la inclusión de estudios moleculares, en el diagnóstico de pacientes con cuadros clínicos que incluyan síntomas neuromotores son de gran importancia, particularmente en los países latinoamericanos, no solamente para confirmar el diagnóstico en aquellos casos con cuadros clínicos clásicos, o para orientar el diagnóstico frente a cuadros atípicos; sino también, para identificar diferentes variantes moleculares (polimorfismos y mutaciones) nuevas, que podrían ser de importante aporte a la etiología y aparición de patologías poco frecuentes en este grupo poblacional, pero que persisten desconocidas por la falta de acceso a estos estudios o por la falta de reporte en la literatura.

Conclusiones

El reporte de este caso clínico plantea la necesidad de efectuar pruebas moleculares en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, las cuales son una herramienta que facilita el diagnóstico, y permite orientar mejor el manejo y pronóstico de pacientes, así como ofrecer consejería genética a sus progenitores. El reporte de variantes moleculares no descritas es de gran importancia para determinar las causas y contribución a la etiología de patologías genéticas en grupos poblacionales de origen y razas diversas, como ocurre en los países de Latinoamérica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Liu X, Wang T, Huang X, Zhou H, Luan X, Shen J, et al. Neuroscience Letters Novel ATM mutations with ataxia-telangiectasia. Elsevier Ireland Ltd; 2016;611:112-5.
- Teive HAG, Moro A, Moscovich M, Arruda WO, Munhoz RP, Raskin S, et al. Journal of the Neurological Sciences Ataxia-telangiectasia-A historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. J Neurol Sci [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;355(1-2):3-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.05.022>
- Syllaba L, Henner K. Contribution à l'indépendance de l'athétose double idiopathique et congénitale. Atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du réseau vasculaire conjonctival, intégrité psychique. Rev Neurol. 1926;1:541-62.
- Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, Concannon P, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. Nature. 1988;336(6199):577-80.
- Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. Science. 1995;268(5218):1749-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7792600>.
- Shiloh Y, Lederman HM. Ataxia-telangiectasia (A-T): An emerging dimension of premature ageing. Ageing Res Rev [Internet]. 2016 May [cited 2016 Aug 6]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163716300782>.
- McKinnon PJ. ATM and the molecular pathogenesis of ataxia telangiectasia. Annu Rev Pathol [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug 6];7:303-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035194>.
- Meschini R, Morucci E, Berni A, López-Martínez W, Palitti F. Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis Role of chromatin structure modulation by the histone deacetylase inhibitor trichostatin A on the radio-sensitivity of ataxia telangiectasia. Mutat Res-Fundam Mol Mech Mutagen [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;777:52-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2015.04.009>
- Nissenkorn A, Levi YB, Vilozni D, Berkun Y, Efrati O, Frydman M, et al. Neurologic Presentation in Children with Ataxia-Telangiectasia: Is Small Head Circumference a Hallmark of the Disease? J Pediatr. 2011;159(3):466-71.e1.
- Stewart GS, Last JIK, Stankovic T, Haites N, Kidd AMJ, Byrd PJ, et al. 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.
- Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois C, Brousse N, et al. Incidence , Presentation , and Prognosis of Malignancies in Ataxia-Telangiectasia: A Report From the French National Registry of Primary Immune Deficiencies. 2015;33(2).
- Roelvelde N, Weemaes CMR, Jongmans MCJ, Taylor AMR, Hoogerbrugge N. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review , meta-analysis and evidence-based guideline. 2016;1958(2):1-13.
- Meyn MS. Ataxia-telangiectasia , cancer and the pathobiology of the ATM gene. 1999;4:289-304.
- Huang KY, Shyr SD, Wang CY, Shen EY, Liang DC. Ataxia telangiectasia: report of two cases. J Microbiol Immunol Infect. 2001;34(1):71-5.
- Sharma A, Buxi G, Yadav R, Kohli A. Ataxia telangiectasia: A report of two cousins and review of literature. Indian J Med Paediatr Oncol. 2011;32(4):217-22.
- Serhane H, Louhab N, Sajjai H, Aitbatahar S, Amro L. Ataxia Telangiectasia Syndrome Revealed by Severe Pneumonia. Case Reports Clin Med. 2015;184-8.
- Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008;9(10):759-69.
- Tavani F, Zimmerman RA, Berry GT, Sullivan K, Gatti R, Bingham P. Ataxia-telangiectasia: the pattern of cerebellar atrophy on MRI. Neuroradiology. 2003;45(5):315-9.
- NM_000051.3(ATM):c.162T&C (p.Tyr54=) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/132757/#clinical-assertions>
- Luciana Chessa RM and AM. Focusing New Ataxia Telangiectasia Therapeutic Approaches. J Rare Disord Diagnosis Ther. 2016;2(2):41.
- Cuéllar Alvarenga R, Isabel Cabral de Meló de Zepeda B. Ataxia telangiectasia reporte de 3 casos clínicos. Revista Médica Hondureña. 1983;51(4):192-98
- Lazo Rivera E, Pastor Vizcarra LF. Ataxia-Telangiectasia: Reporte de caso. Rev Neuropsiquiatr. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Medicina. 2014;77(4):283-7.
- Guerra-Galicia C, Castro-García J, Rodríguez-Leyva I, Santos-Dias M, Alonso-Rivera C. Ataxia-Telangiectasia: Dos casos en una familia. Rev Mex Neurocienc. 2002;3:7-11.
- Gutiñas Zamora MV, Toledo Rodríguez I, Vargas Díaz J, Pozo Alonso AJ. Inmunodeficiencia con ataxia telangiectasia: presentación de 4 casos. Rev Cubana Pediatr. 1999;2004;76(1):0-0.
- Quintero ÁL. Síndrome de Ataxia Telangiectasia - nuevo defecto funcional. Reporte de caso Hospital Infantil Universitario San José Fundación de Ciencias de la Salud FUCS. Iatreia. 2013;26(3-S):36.
- Martínez Grau I, Vargas Díaz J. Inmunodeficiencia con ataxia telangiectasia. Reporte de un caso. Inmunología. 2009;28(1):12-18.
- Monterrubio Ledezma CE, Corona Rivera A, Corona Rivera JR, Rodríguez Casillas LJ, Hernández Rocha J, Barros Núñez P, et al. Ataxia telangiectasia. Diagnosis and follow-up in 4 cases. Gac Med Mex. 2013;149(4):448-53.