



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**TUMOR GERMINAL MIXTO DE OVARIO EN UNA
ADOLESCENTE CON ATAXIA TELANGIECTASIA.
INFORME DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA

DR. EDUARDO AUGUSTO GÁLVEZ CUITIVA

TUTOR:

DRA. MARTA ZAPATA TARRES



MEXICO, D.F.

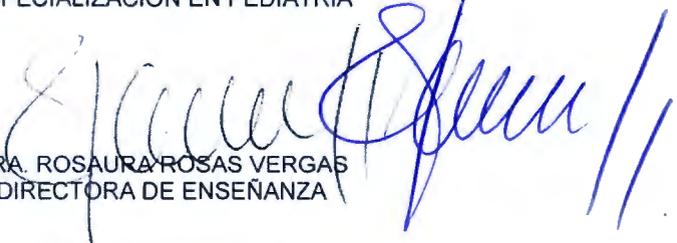
2014



TUMOR GERMINAL MIXTO DE OVARIO EN UNA ADOLESCENTE CON
ATAXIA TELANGIECTASIA. INFORME DE UN CASO Y REVISION DE LA
LITERATURA



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VERGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
DEPARTAMENTO DE PRE Y POS GRADO



DRA. MARTA ZAPATA TARRES
TUTOR DE TESIS



**Tumor germinal mixto de ovario en una adolescente con ataxia telangiectasia.
Informe de un caso y revisión de la literatura**

Título corto: Tumor germinal mixto en una adolescente con ataxia telangiectasia.

Título en inglés: Mixed germ cell ovarian cancer in an adolescent with ataxia-telangiectasia: case report and literature review.

Título corto en inglés: Mixed germ cell ovarian cancer in an adolescent with ataxia-telangiectasia.

RESUMEN

ANTECEDENTES La ataxia-telangiectasia (AT) es una enfermedad hereditaria, con patrón de herencia autosómico recesivo¹⁻². Se caracteriza por deterioro neurológico, telangiectasias e inmunodeficiencia. La causa de la enfermedad es una mutación en el gen ATM (*ataxia telangiectasia mutated*), localizado en el cromosoma 11q22.3-23.1¹, que está implicado en la síntesis de una proteína con actividad fosfoinositol - 3 cinasa que participa en la regulación del ciclo celular y la reparación del ácido desoxirribunucleico (ADN). Esto último explica en parte la susceptibilidad al desarrollo de neoplasias. La asociación de la AT con algunos tipos de cáncer, ha sido establecida previamente, asociándose principalmente a leucemias y linfomas. En la literatura se han reportado únicamente 7 niñas con AT asociada a tumores sólidos germinales con componente de disgerminoma.

INFORME DE CASO. Presentamos el caso de un paciente femenino de 12 años de edad, con diagnóstico de AT desde los 3 años. Acudió al servicio de urgencias con cuadro de abdomen agudo, e ingresó a quirófano, donde se identificó masa abdomino-

pélvica. Se realizó exéresis del tumor y el reporte histopatológico fue reportado como tumor germinal mixto con componente de disgerminoma y coriocarcinoma de ovario. Se inició primer ciclo de quimioterapia con bleomicina (10 UI/m^2 por una dosis), ciclofosfamida ($1 \text{ gr/m}^2/\text{día}$ por cinco días) y cisplatino ($20 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ por cinco dosis). La paciente presentó toxicidad hematológica grado IV según clasificación del NCI (*National Cancer Institute*), y choque séptico que puso en peligro su vida. Por lo que se decidió suspender tratamiento y dejar en vigilancia. Actualmente, a 17 meses de seguimiento la paciente está viva y sin evidencia de actividad tumoral.

CONCLUSIÓN. Existe una asociación entre AT, leucemia y linfomas. Reportamos un caso de una paciente con AT y tumor germinal mixto de ovario con componente de disgerminoma y coriocarcinoma. Proponemos establecer un abordaje especial para estos pacientes inmunocomprometidos con alto riesgo de cáncer y baja tolerancia a esquemas de quimioterapia estándar.

PALABRAS CLAVES: Tumor germinal de ovario, disgerminoma, coriocarcinoma, adolescente, ataxia telangiectasia.

ABSTRACT

BACKGROUND. Ataxia-telangiectasia (AT) is an autosomal recessive hereditary disease. It is characterized by neurological deterioration, telangiectasias and immunodeficiency. The cause is a punctual mutation in ATM gene localized in chromosome 11q22.3-23.1, which translates into a phosphoinositol 3-kinase protein. This protein regulates the cell cycle and the repair of the DNA. This defect explains partially the increased risk cancer. The association of the AT with cancer has been already established, with leukemias and lymphomas, being the most frequent. In the literature, seven girls have been reported with the association of AT and germ cell ovarian cancer.

CASE REPORT. We present the case of a 12-year-old girl, who was diagnosed with AT since 3 years of age. She presented to the emergency department with acute abdomen and was evaluated by surgical oncology. In the operating room an abdominal mass was found and resected. Histopathology reported an ovaric mixed germ cell tumor with coriocarcinoma and dysgerminoma components. She received treatment with bleomicin (10 UI/m^2 for one dose), cyclophosphamide ($1 \text{ gr/m}^2/\text{day}$ for one day) and cisplatin ($20 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ for five days). During chemotherapy she presented National Cancer Institute grade IV hematological toxicity and life threatening septic shock. Because of such adverse events and the diagnosis of AT we decided to stop chemotherapy. At present, 17 months later, the patient is alive and without evidence of tumor activity.

CONCLUSION. AT is associated with leukemias and lymphomas. We report a case of an AT patient with ovarian tumor with coriocarcinoma and dysgerminoma components. A special approach is proposed for these immunocompromised patients

who are living more and are at high risk of cancer but may not tolerate standard treatments.

KEY WORDS: ovarian cancer, dysgerminoma, choriocarcinoma, adolescent, ataxia telangiectasia.

INTRODUCCION

La asociación de enfermedades o síndromes genéticos con la aparición de neoplasias malignas permite identificar alteraciones genéticas que pudieran relacionarse a la fisiopatología del cáncer. Por esta razón presentamos el caso clínico de una adolescente con ataxia telangiectasia (AT) y tumor germinal mixto con componente de disgerminoma y coriocarcinoma de ovario.

La ataxia telangiectasia o síndrome de Louis Bar, tuvo sus primeras descripciones en 1926 por Sillaba y Henner^{1,2} y por Louis Bar en 1941. Hasta 1957 Boder y Sedgick dan el nombre de AT³. AT se define como una enfermedad neurodegenerativa, de origen autosómico recesivo, causada por mutaciones del gen ataxia-telangiectasia mutated (ATM) localizado en el cromosoma 11 (11q22-23)^{1,2,3}. Esta proteína normalmente reconoce rupturas del ADN y activa mecanismos de reparación.

Las mutaciones en el gen generan la ausencia de la proteína o de su función, ya que media sus funciones a través de su interacción con otras proteínas, como es el ejemplo con la proteína Pin2, que regula los factores "Gap 2 (intervalo 2)" (G2) y de la mitosis (M) del ciclo celular; la proteína TR F1 (Factor de unión a repeticiones teloméricas 1), que regula negativamente la elongación telomérica e induce la entrada a las fases de mitosis y apoptosis⁴, la ligasa 4, que actúa sobre el crecimiento de los fibroblastos embrionarios y sobre la inestabilidad genómica⁵, además de fosforilar otras proteínas como la BRCA 1 ((breast cancer 1, «cáncer de mama 1»), relacionado con cáncer de mamá, y el eIF-4E, (Factor 4E de iniciación de la traducción eucariótica) relacionado con la resistencia a la insulina⁵⁻⁶.

La asociación de la AT con el cáncer, ha sido establecida previamente, principalmente con leucemias y linfomas. En este caso clínico, se ratifica la asociación con tumores sólidos germinales, específicamente con cáncer de ovario.

Por otro lado, los tumores germinales no suelen asociarse a ningún síndrome genético o estado clínico específico y suelen presentarse en pacientes previamente sanos. El disgerminoma de ovario es un tumor germinal que se presenta en mayor frecuencia en mujeres jóvenes o adolescentes, frecuentemente son unilaterales y su presentación clásica es como abdomen agudo. De estos, la variedad que contiene coriocarcinoma se caracteriza por tener una presentación clínica más agresiva, y pueden en algunos casos acompañarse de pubertad precoz.

PRESENTACION DEL CASO

Femenino de 12 años de edad, que inició al año de edad con marcha atáxica y nistagmus horizontal bilateral. A los tres años fueron evidentes telangectasias en piel y conjuntivas oculares. En base a éste cuadro clínico y al deterioro progresivo se diagnosticó AT (Figura 1). Presentó infecciones de vías respiratorias altas y bajas de repetición, que requirieron manejo hospitalario en varias ocasiones. Dos neumonías requirieron cuidados en terapia intensiva. Se inició tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa mensual, con inmunoglobulinas a su inicio de IgG 610mg/dl (normal para edad 633-1280mg/dl), IgA 66mg/dl (normal para edad 33-206mg/dl), IgM 320mg/dl (normal para edad 48-207mg/dl) y profilaxis antimicrobiana con trimetropim con sulfametoxazol (5mg/kg/día). Se encontraba en seguimiento multidisciplinario por los servicios de oncología médica pediátrica, inmunología pediátrica y genética médica.



Figura 1. Telangiectasias oculares

La vigilancia activa de neoplasias, se realizó en citas semestrales en oncología, con biometría hemática, ultrasonido abdominal y alfa feto proteína sérica. El último valor de alfa feto proteína (AFP) fue de 117UI/ml cuatro meses previos al padecimiento actual.

Dos días previos a su ingreso inició con dolor abdominal súbito e intenso de predominio en mesogastrio, no irradiado, sin exacerbantes ni atenuantes, sin fiebre. A su ingreso clínicamente se encontró con abdomen agudo. El ultrasonido abdominal mostró una masa dependiente de ovario derecho (figura 2). Las concentraciones de AFP y fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana (B-HGC) se reportaron en 162 UI/ml y >200ng/ml, respectivamente.



Figura 2a.



Figura 2b

Figura 2. Ultrasonido hueco pélvico: **a-** Masa sólida hipoeecóica con zonas quísticas y ecos sugestivos de grasa, comprime superiormente la vejiga. **b-** Aplicación de Doppler color con vascularidad.

Se realizó laparotomía exploradora, salpingo-ooforectomía derecha y apendicectomía incidental. Se encontraron 400 ml de líquido peritoneal de aspecto hemorrágico, masa tumoral sólida dependiente de ovario derecho de aspecto blanquecino, con perforación en extremo superior y pedículo corto de fácil extracción.

El estudio anatomopatológico informó tumor ovárico multinodular de 13x10x7cm con áreas sólidas de color blanco amarillento con zonas mixoides de aspecto necrótico y varios nódulos hemorrágicos. El nódulo mayor de 4x5cms rodeaba y hacia cuerpo con la trompa uterina (Fig 2a y 2b). Histológicamente la neoplasia estaba constituida por células de núcleo redondo claro con nucléolo prominente. Células dispuestas en nidos separadas por septos fibrosis con linfocitos (Fig. 3). Las áreas hemorrágicas mostraron células de cito y sincisiotrofoblastos. (Fig. 4). Se identificó extensa invasión vascular e implantes de coriocarcinoma en peritoneo y tejidos blandos adyacentes. Con los datos anteriores se estableció el diagnóstico de tumor maligno germinal mixto de ovario (con componente de disgerminoma y coriocarcinoma) con invasión vascular, al peritoneo y

tejidos blandos perianexiales correspondiendo a estadio III de la clasificación de tumores de ovario de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

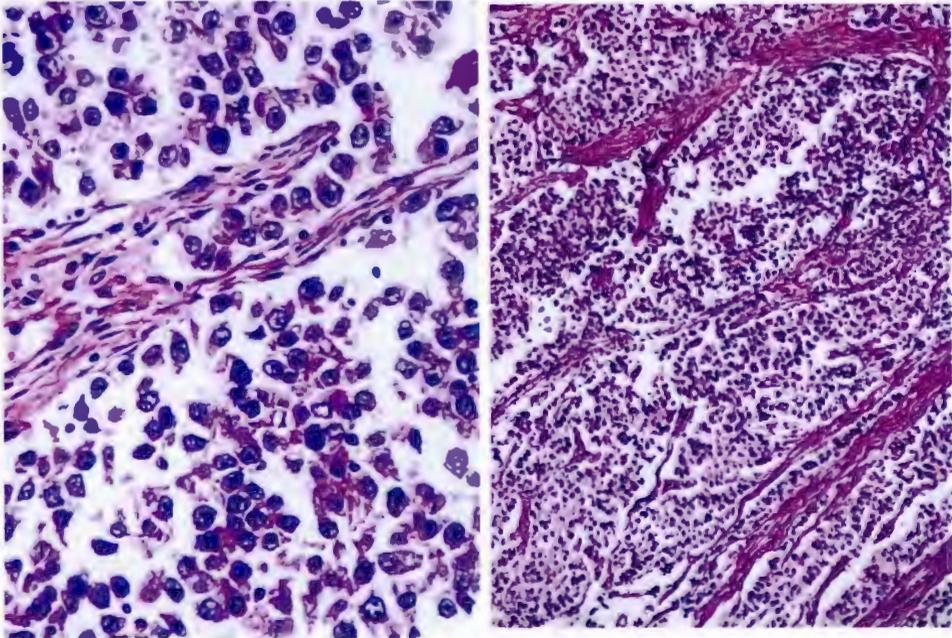


FIG 3.- AREAS DE DISGERMINOMA CON NIDOS DE CELULAS DE NICLEO VESICULOSO Y NUCLEOLO PROMINENTE SEPARADAS POR SEPTOS FIBROSOS

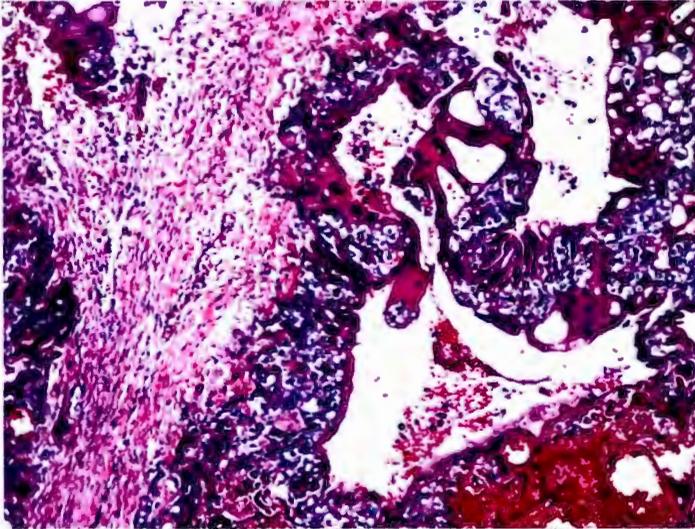


FIG 4.- AREAS DE CÓRIOCARCINOMA CON HEMORRAGIA Y CELULAS DE CITOTROFOBlasto CON CELULAS MULTINUCLEADAS DE SINCICIOTROFOBlasto

La evolución posquirúrgica se reportó sin eventualidades. Dos semanas después del evento quirúrgico se reportó disminución de AFP a 74 UI/ml y de B-HGC a 0 ng/ml. Se inició quimioterapia con bleomicina (10 UI/m²/día) dosis única, ciclofosfamida (1 g/m² por una dosis) y cisplatino (20mg/m²/día por cinco días)²¹. La ciclofosfamida se usó, en lugar del etopósido por el mayor riesgo demostrado de este medicamento de provocar segundas neoplasias, agregado a la susceptibilidad de la paciente por el diagnóstico de AT.

La paciente presentó toxicidad hematológica grado IV según clasificación del NCI (*National Cancer Institute*), y choque séptico asociado a neumonía, que ameritó manejo en terapia intensiva, antibioticoterapia, apoyo ventilatorio y aminérgico. La recuperación hematológica de la paciente demoró más de seis semanas, a pesar del uso de factor estimulante de colonias de granulocitos, y transfusiones de hemoderivados en varias ocasiones.

Debido a que la paciente se encontraba sin evidencia de actividad tumoral por imagen y por marcadores bioquímicos y la situación crítica en la que se encontró, se decidió dejarla en vigilancia con un solo ciclo de quimioterapia. Actualmente se encuentra sin evidencia de actividad tumoral a 17 meses de seguimiento.

DISCUSION

La AT tiene un riesgo de desarrollar neoplasias reportada entre 61 y 184 veces más que la población general⁷⁻⁸. Este riesgo se atribuye a la disfunción de los mecanismos de reparación del ADN propia de la enfermedad. Las modificaciones del código genético que surgen como resultado pueden llevar a la activación de proto-oncogenes o la inhibición de genes supresores de tumores. Las principales neoplasias asociadas incluyen linfoma no Hodgkin (40%), leucemias (25%), enfermedad de Hodgkin (10%) y tumores sólidos (25%). De los tumores sólidos se describen principalmente carcinoma gástrico, gonadoblastoma y meduloblastoma²¹.

Su incidencia se estima de 1 en 40.000 a 100.000 nacidos vivos. Se asocia con aumento de infecciones de vías aéreas superiores, que ocurren en aproximadamente el 80% de los pacientes con menor frecuencia las infecciones bacterianas pueden afectar otros sitios como piel, tejido óseo, tracto digestivo y genitourinario⁷.

Swit en 1991, describió 161 familias de pacientes con ataxia telangiectasia y su asociación con la presencia de cáncer de mama. Reportó por primera vez la asociación entre el estado heterocigoto para mutaciones del gen ATM con cáncer de mama, con una razón de oportunidades (OR) de 5.1 en mujeres para este tipo de cáncer, así como

mayor mortalidad por todas las causas en adultos menores de 60 años, incrementado 3 veces en hombres y 2.6 en mujeres⁸. En la familia del caso que presentamos no se refieren casos previos de cáncer en general.

No existe en la actualidad un tratamiento específico para la AT⁹. Los pacientes son manejados con terapias de rehabilitación, suplemento con vitamina B12 o vitamina E sin tener resultados concluyentes¹⁰. Los corticoesteroides en especial la betametasona a dosis bajas (0.1mg/kg/día por cuatro semanas) se han usado para tratar la ataxia, pero los resultados a corto plazo no son buenos⁹. En lo inmunológico se recomienda la terapia con inmunoglobulina humana intravenosa de reemplazo y uso de profilaxis antimicrobiana, así como el manejo oportuno de infecciones¹. También se recomienda el asesoramiento genético dado el riesgo de recurrencia del 25% de otros hijos con AT.

El seguimiento multidisciplinario y manejo integral de los pacientes con AT incluye la vigilancia activa y periódica por parte de oncología. No existe un consenso general, con respecto a que estudios y con qué frecuencia se deben realizar. Diferentes autores consideran seguimiento semestrales con biometrías hemáticas, ultrasonidos abdominales, en búsqueda de leucemias y linfomas abdominales (respectivamente).⁸ La utilidad de los marcadores AFP y b-CGH no ha sido evaluada apropiadamente y más del 95% de los pacientes con AT tienen niveles de AFP >10mg/dl, independientemente de la existencia de neoplasia.⁸ La presentación clínica de las leucemias y linfomas suele ser similar a otros pacientes sin AT. Por otro lado, la presentación más frecuente de los tumores ováricos (coriocarcinoma y disgerminoma) es como abdomen agudo (80%), dolor abdominal crónico (10%), aumento de volumen (5%), síntomas de pubertad precoz (5%)²¹.

Realizamos una revisión de la literatura en PubMed y Embase, utilizando como palabras clave, los términos MeSH (Medical Subject Headings) ovaric neoplasia, ovaric cancer, dysgerminoma, coriocarcinoma, leukemia, adolescent, ataxia telangiectasia, e identificamos 7 reportes de pacientes con AT y tumores de ovario. En 1964 Dunn describió el caso de una paciente de 17 años de edad con AT y diagnóstico por autopsia de tumor de ovario¹³. En 1975 Goldsmith describe un caso similar al anterior, de una adolescente de 17 años, con diagnóstico de AT a los 13 años, con presencia de gonadoblastoma ovario izquierdo y disgerminoma contra lateral, proponiendo la relación de estas neoplasias con la AT¹⁴. Un año más tarde Byuse, reportó un caso de mismas características, en una paciente de misma edad¹⁵. En 1984 Narita y Tagaki describieron el caso de una paciente con AT y múltiples neoplasias entre ellas, disgerminoma de ovario¹⁶.

En 1988 Pecorelli, reportó el primer caso de AT y tumor de ovario de senos endodérmicos, tratada con cirugía y dos ciclos de quimioterapia, con cisplatino, vinblastina y bleomicina, que sobrevivió, sin especificar el tiempo de seguimiento¹⁷. En 1997 DeVries reportó el caso de una adolescente de 16 años, con AT, que presentó incontinencia urinaria, con diagnóstico posterior de metástasis a vejiga urinaria de disgerminoma, tratada con quimioterapia intensa, sin evidencia de enfermedad en 24 meses de seguimiento¹⁸. En 2007, Koksai, reportó una paciente con AT, con aumento progresivo de niveles de AFP, antígeno de cáncer 125 (Ca 125) y de B-HCG, con posterior diagnóstico de disgerminoma de ovario¹⁹, estableciendo la importancia de la vigilancia activa de neoplasias en el seguimiento de los adolescentes con AT. Ver Cuadro 1.

Referencia	Tipo de neoplasia	Topografía	Edad de diagnóstico de AT	Edad de diagnóstico del tumor	Tratamiento	Desenlace
Dunn, 1964 ¹³	Tumor de ovario	Bilateral	13 años	17 años	Ninguno. Diagnóstico por autopsia	Falleció por neumonía
Goldsmith 1975 ¹⁴	Gonadoblastoma y disgerminoma	Derecho	13 años	17 años	Cirugía	Falleció por Neumonía
Byuse 1976 ¹⁵	Disgerminoma	Izquierdo	No refiere	17 años	Cirugía	Falleció a los cuatro meses, por neumonía
Narita 1984 ¹⁶	Disgerminoma de ovario derecho, carcinoma papilar de tiroides y adenocarcinoma de páncreas	Derecho	No refiere	19 años	Cirugía Radioterapia	Falleció por neumonía.
Pecorelli 1988 ¹⁷	Tumor de senos endodérmicos de ovario	Izquierdo	6 años	15 años	Cirugía Quimioterapia (cisplatino 20mg/m ² /día por 3 días, vinblastina (0.15mg/kg/día, por dos días y bleomicina (30mg en infusión por 24 hr). El segundo ciclo se administró a la mitad de la dosis de cada uno.	Sobrevivió. No menciona tiempo.
Devries 1997 ¹⁸	Disgerminoma con metástasis vesiculares	Izquierdo	No refiere	16 años	Cirugía Quimioterapia (cisplatino y vinblastina) dos ciclos. No menciona dosis.	Sobrevivió a dos años de seguimiento
Koksai 2007 ¹⁹	Disgerminoma no metastásico	Derecho	1 año	10 años	Cirugía Carboplatino (450mg/m ² /día un día) Etopósido (100mg/m ² /día, por tres días) Bleomicina (10mg/m ² /día, por dos días) Dos ciclos de quimioterapia	Sobrevivió a dos años de seguimiento

Cuadro 1.- Casos de AT y cáncer de ovario reportados en PubMed, y Embase a Diciembre de 2013.

Hay que sobresaltar el dilema ético, al que nos enfrentamos ante este tipo de pacientes. Existen protocolos establecidos, en cuanto dosis y número de ciclos de quimioterapia, para el tratamiento de la mayoría de las neoplasias. Estos protocolos están realizados en pacientes por lo demás sanos. Existen situaciones especiales, como los pacientes con AT, que tienen compromiso en la reparación del ADN, lo que los hace más susceptibles a los efectos citotóxicos de los agentes antineoplásicos, incrementando su riesgo para complicaciones, así como para el desarrollo de segundas neoplasias. Por estas razones, en estos pacientes se realizan modificaciones a dichos protocolos de tratamiento.

En este caso se realizó la resección quirúrgica y se inició quimioterapia con ciclofosfamida, bleomicina y cisplatino, con modificación del protocolo estándar propuesto por Pizzo P, Poplack (2010). Se decidió sustituir el etopósido por ciclofosfamida debido a la asociación del primero con segundas neoplasias²¹. Se administraron las dosis recomendadas, aunque sólo se administró un ciclo de quimioterapia de los cuatro recomendados debido a la toxicidad tan importante que presentó la paciente²¹. La paciente actualmente continúa en vigilancia estrecha sin evidencia de actividad tumoral a 17 meses de seguimiento.

Proponemos un seguimiento preventivo más estrecho a este tipo de pacientes desde su diagnóstico de AT. Además de los estudios establecidos en búsqueda de leucemias y linfomas se deben realizar marcadores séricos tumorales (AFP y B-HGC) y ultrasonido abdominal cada 4 a 6 meses. También se debe insistir en evitar radiación innecesaria y lo más importante que es la exploración física cuidadosa enfocada en la detección oportuna de cáncer. Al tener un diagnóstico a tiempo, incrementamos la posibilidad de ofrecer un tratamiento de menor intensidad, y con ello disminuir complicaciones.

En este caso mostramos un esquema de quimioterapia menos agresivo en tiempo y número de ciclos, sumado a resección quirúrgica previa, con buenos resultados hasta el momento.

CONCLUSIÓN

Se trata de un caso clínico poco frecuente. Es necesario proponer una estrategia de seguimiento y de tratamiento oncológico en este tipo de pacientes. La AFP no resulta ser útil en éstos pacientes tomando solo una determinación, pero las elevaciones por encima de lo esperado, o aumentos abruptos de niveles séricos de AFP, darían la justificación suficiente para extender estudios, con miras a determinar patología neoplásica.

Este caso nos enfrenta a dilemas éticos en donde probablemente debamos establecer conductas particulares en relación al tratamiento del cáncer. En este caso se realizó un tratamiento multidisciplinario por parte de los servicios de oncología médica, urgencias, inmunología, cirugía oncológica, patología, psicología y trabajo social lo que benefició a nuestra paciente. La dosis de quimioterapia fue menor a la establecida en protocolos estándar, lo que nos hace cuestionarnos acerca de la necesidad de estratificar un grupo especial de pacientes con inmunodeficiencias y cáncer.

BIBLIOGRAFIA

1. Lavin MF, Gueven N, Bottle S, Gatti RA. Current and potential therapeutic strategies for the treatment of ataxia-telangiectasia. Queensland Institute of medical Research, Brisbane. Australia Br Med Bull 2007;81:129-47.
2. Frappart PO, and McKinnon PJ. Ataxia-telangiectasia and related diseases. Departamento de genética y biología tumoral. St Jude Childrens Research Hospital. Memphis. Rev Neuromolecular. 2006;8:495:511.
3. Ambrose. M., Gatti. R., Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation ATM functions. University of Tasmania. Australia. Departamento de biología molecular. UCLA school of Medicine. Los Angeles, CA. Rev Blood. Febrero 2013. 121:4036-4045.
4. Kishi S. Zho Xz, Ziv Y, khoo C, Hill DE, et al. Telomeric protein Pin2/TRF1 as an important ATM target in response to double stran DNA breaks. J boil Chem 2011;276 (20): Pag 16587-93.
5. Li N, Banin S, Ouyang H, Li GC, courtis G et al. ATM is required for Ikappa B kinase activation in reponse to DNA doable strand breaks. J Biol chen 2001;276(12):898-903
6. Kastan M. Ataxia telangiectasia gene linked to insulin function. Nat Cell Biol 2000:Vol.12. 893-8.
7. Spacey SD, Gatti RA, Bebb G. The molecular basis and clinical management of ataxia telangiectasia. Can J Neurol Sci 2000. Vol. 27 (3).184-91
- 7^a. FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet 105 (1): 3-4, 2009.
8. Swift M., Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. University of North Carolina. The New England Journal of Medicine. 1991; 325:1831-6.

9. Sabrina Buoni, MD; Raffaella Zannolli, MD; Livio Sorrentino, MD; Alberto Fois, MD. Betamethasone and Improvement of Neurological. Symptoms in Ataxia-Telangiectasia. University of Siena. Italia. Arch Neurol. Vol 63. Octubre 2006. Pag 1480
10. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias Universidad Pierre et Marie Curie. Paris. The New England Journal of Medicine. 2012; 366:636-46.
11. Gatti R, Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP. Ataxia-Telangiectasia. Departamento de Patologia. Escuela de Medicina. UCLA California. GeneReviews [Internet]. Marzo 1999.
12. Bowden DH, Danis PG, and Sommers SC: Ataxia-telangiectasia. A case with lesions of ovaries and adenohipophysis. J Neuropathol Exp Neuro 1963; 122: 549-554,
13. Dunn HG, Meuwissen H, Livingstone CS, Pump K. Ataxia-telangiectasia. Can Med Assoc J. 1964 Nov 21;91:1106-18.
14. Goldsmith CI, Hart WR. Ataxia-telangiectasia with ovarian gonadoblastoma and contralateral dysgerminoma. Cancer. 1975 Nov;36(5):1838-42.
15. Buyse M, Hartmen CT, Wilson MG. Gonadoblastoma and dysgerminoma with ataxia-telangiectasia. Birth Defects Orig Artic Ser. 1976;12 (1):165-9. No abstract available.
16. Narita T, Takagi K. Ataxia - telangiectasia with dysgerminoma of right ovary, papillary carcinoma of thyroid, and adenocarcinoma of pancreas. Cancer. 1984 Sep 15;54(6):1113-6.
17. Pecorelli S, Sartori E, et al. Ataxia-telangiectasia and endodermal sinus tumor of the ovary: report of a case. Gynecologic. Oncology. 1998 29 (2): 240-4.
18. DeVries CR, Kaplan GW. An unusual case of urinary incontinence, ataxia-telangiectasia, and metastatic dysgerminoma: case report and review of the literature Urology. 1997 Sep;50(3):453-5

19. Koksal Y, Caliskan U, Ucar C, Yurtcu M, Artac H, Ilerisoy-Yakut Z, Reisli
Dysgerminoma in a child with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007
Sep;24(6):431-6.
20. Hasle H, Haunstrup I, Mikkelsen M. risk of leukaemia and solid tumours in
individuals with Down Syndrome. Aarhus University Hospital Skejby. Dinamarca. *The
Lancet.* Enero 2000. Vol 355, Issue 9199. Pag 165-169.
21. Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 6th edition.
Capítulo 35. Tumores Germinales. P 1045-1067.