



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ANALISIS DESCRIPTIVO DEL COMPORTAMIENTO INMUNOLOGICO DE LOS
PACIENTES CON ATAXIA TELANGIECTASIA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA EN LOS ULTIMOS 30 AÑOS

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA EN ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. BEATRIZ ADRIANA LLAMAS GUILLEN

TUTORES DE TESIS:

DR. JOSE ALONSO GUTIERREZ HERNANDEZ

M. EN C. LUISA DIAZ GARCIA

MÉXICO, D.F. JULIO 2011



INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

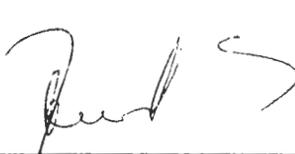
**ANALISIS DESCRIPTIVO DEL COMPORTAMIENTO INMUNOLOGICO DE
LOS PACIENTES CON ATAXIA TELANGIECTASIA ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN LOS ULTIMOS 30 AÑOS**



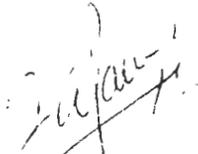
**DR. JOSE N. REYES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



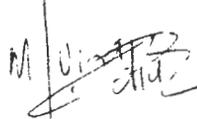
**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



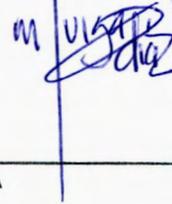
**DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA
CLINICA PEDIATRICA**



**DR. JOSE ALONSO GUTIERREZ HERNANDEZ
TUTOR DE TESIS**



**M. EN C. LUISA DIAZ GARCIA
TUTOR DE TESIS**



AGRADECIMIENTOS:

A mi esposo por su comprensión y tolerancia, sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer una vida de esfuerzo constante, lucha y sacrificio, sólo quiero decir que el logro mío, es logro tuyo, que mi esfuerzo es inspirado en ti.

A mi hija, porque su presencia y gran amor ha sido y será siempre el motivo más grande que me ha impulsado para lograr esta meta, y ser un buen ejemplo para ella. Gracias por tu apoyo y la confianza que depositaste en mí.

En agradecimiento a mis padres y suegros por el apoyo recibido durante mi formación profesional. Porque gracias a su apoyo y consejo he llegado a realizar la más grande de mis metas.

En testimonio de gratitud ilimitada por su apoyo, aliento y estímulo, mismos que posibilitaron la conquista de esta meta: Mi formación profesional, con admiración y respeto al Dr. Alonso Gutiérrez Hernández y a la M.C. Luisa Díaz García.

Al término de esta etapa de mi vida, quiero expresar un profundo agradecimiento a quienes con su ayuda, apoyo y comprensión me alentaron a lograr esta hermosa realidad (amigos, compañeros y maestros).

INDICE

| | PAGINA |
|---------------------------------|--------|
| Resumen..... | 1 |
| Antecedentes Generales..... | 2 |
| Antecedentes Específicos..... | 4 |
| Planteamiento del problema..... | 8 |
| Justificación..... | 9 |
| Pregunta de investigación..... | 10 |
| Objetivo general..... | 10 |
| Objetivos específicos..... | 10 |
| Diseño del estudio..... | 10 |
| Criterios de selección..... | 11 |
| Variables..... | 12 |
| Metodología..... | 14 |
| Resultados..... | 15 |
| Discusión..... | 17 |
| Conclusiones..... | 19 |
| Algoritmo de seguimiento..... | 21 |
| Anexos..... | 22 |
| Bibliográfica..... | 25 |

Resumen

La Ataxia Telangiectasia (AT) es una enfermedad multisistémica compleja autosómica recesiva, poco frecuente. Se caracteriza por daño neurológico progresivo, telangiectasias óculo-cutáneas, inmunodeficiencia que involucra respuestas inmunes tanto celulares como humorales, caracterizada por infecciones recurrentes sino-pulmonares y predisposición a procesos oncológicos.

La AT es miembro de los síndromes de fragilidad cromosómica y es causada por una mutación en el gen AT (ATM) que codifica una proteína importante para el control del ciclo celular y reparación del ADN posterior al daño.

El diagnóstico de la AT se basa por lo general en hallazgos clínicos característicos. Actualmente la AT es incurable y no hay una manera de disminuir la progresión de la enfermedad. El tratamiento actualmente descrito es sintomático y con medidas de confort.

Hasta el momento no se cuentan con guías de práctica clínica para el abordaje y manejo de estos pacientes, ni existe una sugerencia de seguimiento para identificar en que momento se presenta la inmunodeficiencia humoral descrita en estos pacientes, la cual esta asociada a la presencia de complicaciones infecciosas, siendo una de las eventualidades que puede encarecer aun más su calidad de vida. Esto hace urgente establecer parámetros objetivos que permitan tomar decisiones oportunas para beneficiar la calidad de vida de estos pacientes dado que no podemos evitar ni su deterioro ni tampoco su mortalidad.

El presente estudio intenta buscar el pico o los picos de incidencia del defecto humoral en estos pacientes, siendo esto importante debido a que, además del tratamiento sintomático y de las medidas de confort, la intervención terapéutica más útil que se puede ofrecer a estos pacientes ha sido el tratamiento de sustitución con gammaglobulina intravenosa con el fin de prevenir los procesos infecciosos y disminuir las complicaciones asociadas.

INTRODUCCION

Antecedentes Generales

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de enfermedades de etiología diversa que tienen en común un defecto cualitativo o cuantitativo del sistema inmunitario a consecuencia del cual se alteran las funciones, básicamente la defensa contra las agresiones externas y la autotolerancia. La óptima función del sistema inmune requiere la acción de elementos celulares (Linfocitos T, Linfocitos B, fagocitos y natural Killer) y elementos solubles (interleucinas, citoquinas, inmunoglobulinas y complemento). Los diferentes elementos del sistema inmune interactúan unos con otros para proteger al huésped. La falta o disfunción de uno de ellos puede alterar la función de la otra parte dando como resultado susceptibilidad a infecciones (uno o más gérmenes), a procesos oncológicos, a procesos autoinmunes o autoinflamatorios (1).

El estudio inmunológico empieza con las experiencias y observaciones de Jenner en 1798. De forma progresiva fue adquiriendo interés la inmunidad en el campo médico (1).

La moderna inmunología se inicia en el año de 1952 cuando Odgen Bruton describe un niño de 8 años con infecciones bacterianas recurrentes graves, demostrando la existencia de una agammaglobulinemia. En 1993 dos grupos de investigadores dirigidos por David Vetrie y Stasohi Tsukada, descubrieron que los pacientes afectados de síndrome de Bruton poseían un gen alterado que codifica la proteína citoplasmática tirosin-cinasa llamada Btk (Bruton tyrosine kinase), que interviene en condiciones normales regulando el ciclo celular (1).

En los años siguientes se ha extendido enormemente la genética molecular comunicándose con frecuencia la identificación de otra enfermedad de gen inmune. Más recientemente la escuela de Sackler de Tel-Aviv descubre el déficit genético responsable del Síndrome Ataxia-Telangiectasia, localizado en el cromosoma 11q22-23 (1).

Además de una mayor susceptibilidad a infecciones, algunos de los pacientes también tienen mayor predisposición a padecer Neoplasias sobre todo en las inmunodeficiencias con fracaso en la defensa antitumoral como Wiskott Aldrich, Ataxia-Telangiectasia y Chediak-Higashi; Procesos Autoinmunes (citopenias, hepatitis, tiroiditis, diabetes, lupus eritematoso, esclerodermia, artritis,...) y atopias por la respuesta anómala frente a los antígenos ambientales (aumento de anticuerpos mediados por IgE –Síndrome de hiper IgE o de Job, más frecuentemente en los déficits de IgA, inmunodeficiencias combinadas y algunos defectos de la fagocitosis (1).

En forma general, las inmunodeficiencias se pueden clasificar en dos grandes grupos: las congénitas o primarias (IDPs), debidas a alteraciones genéticas, heredables, o por mutaciones “de novo” y las inmunodeficiencias secundarias o adquiridas que se presentan como consecuencia de otra situación clínica como la desnutrición proteico-energética o la secundaria a infecciones como el VIH. A veces una IDP puede coexistir con una secundaria, como lo es la desnutrición, lo que dificulta el diagnóstico (1).

De acuerdo a la última clasificación de IDP publicada en junio del 2009, se reconocen ocho grupos de IDPs cada uno de ellos puede ser subdividido en otros subgrupos (anexo I) (2). Hasta la fecha se han descrito clínicamente más de 200 IDPs y de las cuales solo de 167 se conoce el defecto genético (3).

La incidencia de la mayoría de las inmunodeficiencias primarias es incierta en muchos países debido a la falta de un registro nacional o la ausencia de informes por parte del gobierno en encuestas de salud (4). La incidencia general varía de un país a otro, aproximadamente 1/10,000 RNs sin considerar dos tipos de IDP bastante frecuentes: los déficits de IgA que afecta a 1/700 RN de raza caucásica y los déficits de subclases de IgG también frecuentes aunque se desconoce la prevalencia exacta (1). En los Estados Unidos, se ha calculado hasta 500.000 personas tienen una inmunodeficiencia primaria, con cerca de 50.000 casos diagnosticados cada año. Las inmunodeficiencias primarias parecen afectar hombres y mujeres por igual. En una encuesta de más de 2.700 pacientes realizado por la Fundación de Inmunodeficiencias el 48% de los pacientes afectados eran varones y 52% eran mujeres (4).

LAGID (Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias) es un grupo formado por 12 países en 1993 con la meta principal de estudiar y difundir las inmunodeficiencias primarias. En el 2009, LAGID se transformó en la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID). Uno de sus objetivos es la creación de un registro de inmunodeficiencias primarias en Latinoamérica.

El Instituto Nacional de Pediatría es el centro mexicano de referencia de estas enfermedades; se realizó un trabajo de enero de 1970 a enero 2001 (experiencia de 30 años), donde se identificaron 171 casos confirmados con diagnóstico de IDP, 26 fueron inmunodeficiencias combinadas severas, 43 síndromes de deficiencia de anticuerpos, 62 inmunodeficiencias asociadas, 23 con defectos de fagocitosis y 2 con deficiencias de complemento (5).

En este trabajo de investigación se hará énfasis sobre la Ataxia-telangiectasia que se encuentra dentro de las inmunodeficiencias bien definidas y de los síndromes de fragilidad cromosómica (anexo I) (2), que generan dificultad para el diagnóstico debido a su rara ocurrencia y sus manifestaciones multisistémicas.

Antecedentes Específicos

La Ataxia Telangiectasia (AT) es un síndrome que fue descrito por primera vez en 1926 por Syllaba y Henner. Sin embargo fue la publicación de la neuróloga Denise Louis Bar en 1941 la que tuvo mayor repercusión en el medio médico y generó la asociación del síndrome que llevó su nombre. La denominación ataxia-telangiectasia llegó por fin con la detallada descripción por parte de Boder y Sedgwick en 1959. Desde entonces otros autores e incluso múltiples talleres internacionales, han investigado este síndrome, cuyo interés ha aumentado en la medida de conocerse en sustrato molecular. En Uruguay existen las publicaciones de la doctora Rebollo en 1961 y del doctor Julio Marcos y colaboradores en 1962. En 1988 Gatti y colaboradores identificaron la región cromosómica 11q22-23 como la implicada en este síndrome.

En 1995 el grupo de Silo identificó en esa región el gen mutado de la ataxia-telangiectasia (ATM). El producto de ese gen resultó ser una proteinquinasa con funciones de "señalización" que interviene en el control del ciclo celular, la recombinación de ADN, la apoptosis y otras respuestas celulares al daño de ADN. Las anomalías en este control mediado por ATM producen ADN dañado, con lo cual se acumulan las rupturas cromosómicas con el paso del tiempo y la célula muere (6).

La AT es una enfermedad multisistémica compleja autosómica recesiva, poco frecuente, la prevalencia se ha estimado que puede ser 1 caso en cada 40 a 100 mil nacimientos, siendo los portadores heterocigotos aparentemente sanos; 1 a 2% de la población es portadora (6, 7,8). Afecta a hombres y mujeres por igual. La AT está presente en todas las razas y ciudades con una prevalencia variable. Esta variabilidad depende de los métodos diagnósticos y la frecuencia de consanguinidad, ya que esta incrementa el riesgo por ser una enfermedad autosómica recesiva (6) (9).

La AT se caracteriza por daño neurológico progresivo especialmente a nivel de cerebelo, telangiectasias oculo-cutáneas (10), inmunodeficiencia variable que involucra respuestas inmunes tanto celulares como humorales, caracterizada por infecciones recurrentes sino-pulmonares y predisposición a procesos oncológicos (11, 12).

La ataxia se vuelve aparente al iniciar la deambulación, generalmente entre los 12 y los 18 meses de vida; sin embargo el diagnóstico puede ser difícil de realizar. La ataxia, puede ser más aparente al momento de la bipedestación y la sedestación con inestabilidad o al deambular. Posteriormente nistagmo y apraxia oculomotora, disartria y disfagia (11, 13) y generalmente para la edad de 10 años los pacientes pierden la capacidad de deambulación autónoma y se encuentran confinados a una silla de ruedas (14). La neuropatología consiste en atrofia selectiva de la corteza cerebelar, la cual puede ser observada a través de una resonancia magnética entre los 7 y 8 años de edad, debido a una degeneración de las células de la granular y de las células de Purkinje, causado por un mecanismo aun desconocido. Algunos investigadores sugieren que el deterioro neurológico se correlaciona con la presencia de atrofia (9,15).

Las telangiectasias se vuelven aparentes después del comienzo de la ataxia, generalmente entre los 2 y los 7 años de edad. Las telangiectasias ocurren usualmente en la conjuntiva bulbar, pero puede encontrarse también en las orejas, cuello y extremidades (11).

Otra característica clínica de la AT es una mayor susceptibilidad a infecciones, las cuales involucran más comúnmente a los pulmones y senos paranasales; son provocadas por bacterias o virus. Las infecciones son, por lo menos en parte, debido a la inmunodeficiencia variable observada en la AT (11) y son una causa común de muerte temprana en esta patología (16); otro factor que puede contribuir a las infecciones pulmonares es la alteración en la mecánica de la deglución (11).

Una serie de 100 pacientes con AT del Centro Clínico de Johns Hopkins Medical Institutions reportó otitis media en 46%, sinusitis en 27%, bronquitis 19% y neumonías 15%. En otro estudio publicado recientemente de grandes series reportó que el 44% de los pacientes sufrieron infecciones sinopulmonares recurrentes (16,17).

Los pacientes con AT pueden presentar defectos tanto de linfocitos T como de linfocitos B, algunos pueden tener menor cantidad de linfocitos T circulantes, estas anomalías se han asociado a que presentan un timo pequeño e inmaduro.

La disminución de linfocitos T no siempre se ha relacionado con un aumento a la susceptibilidad del paciente a infecciones. La mayoría de los pacientes con AT producen respuestas de anticuerpos contra antígenos, pero algunas de estas respuestas pueden ser limitadas, entre las que se han descrito alteradas esta la respuesta humoral a polisacáridos. En algunos casos, éstas respuestas pueden estar asociadas con niveles anormales de inmunoglobulinas –IgA ausente en 70% de los pacientes, la IgE ausente en 80% de los pacientes (11), también disminuye la IgG2, las isohemaglutininas y las respuestas de anticuerpos específicos (6). Las deficiencias subclase IgG pueden también ser encontradas en individuos con AT.

Por último los pacientes con AT tienen un mayor riesgo a desarrollar ciertas clases de cáncer, particularmente del sistema inmune, tal como linfoma y leucemia (11).

El diagnóstico de la AT se basa por lo general en hallazgos clínicos característicos y el soporte lo dan los resultados de los análisis clínicos. Una vez que los síntomas clínicos se han mostrado obvios en un niño mayor o adulto joven, el diagnóstico es relativamente fácil. El período en el que es más difícil diagnosticar la AT es durante el período en el que aparecen por primera vez los síntomas neurológicos (infancia temprana) y en el que las telangiectasias típicas no han aún aparecido. Durante este período, un historial de infecciones recurrentes y hallazgos inmunológicos típicos pueden ser sugerentes del diagnóstico. La gran mayoría de los pacientes con AT (>95%) presentan niveles elevados de alfa-fetoproteína en suero. Cuando se han eliminado otras causas de elevación de alfa-fetoproteína y en asociación con los síntomas característicos convierte el diagnóstico de AT en uno que es casi seguro (11).

La AT es miembro de los síndromes de fragilidad cromosómica y es causada por una mutación en el gen AT (ATM) que codifica una proteína importante para el control del ciclo celular y reparación del ADN posterior al daño. Más de 400 mutaciones del gen ATM han sido descritas (9).

Actualmente la AT es incurable y no hay una manera de disminuir la progresión de la enfermedad. El tratamiento actualmente descrito es sintomático y con medidas de confort (9).

Planteamiento del problema

Se estiman aproximadamente 42 pacientes con diagnóstico ataxia telangiectasia de acuerdo a la revisión realizada por ML García Cruz, et al. Registro de Inmunodeficiencias Primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años, publicado en la revista de Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas. Vol. 11, Núm. 2. Mayo-Agosto 2002, pp 8. Este número puede variar al corroborar el diagnóstico en el expediente clínico y a la existencia de nuevos pacientes posterior a la publicación de esta revisión.

Hasta el momento no se cuentan con guías de práctica clínica para el abordaje y manejo de pacientes con AT, ni existe una sugerencia de seguimiento para identificar en que momento se presenta la inmunodeficiencia humoral descrita en estos pacientes, la cual está asociada a la presencia de complicaciones infecciosas, siendo una de las eventualidades que puede encarecer aun más su calidad de vida. Esto hace urgente establecer parámetros objetivos que permitan tomar decisiones oportunas para beneficiar la calidad de vida de estos pacientes. El presente estudio intenta buscar el pico o los picos de incidencia del defecto humoral en estos pacientes, siendo esto importante debido a que, además del tratamiento sintomático y de las medidas de confort, la intervención terapéutica más útil que se puede ofrecer a estos pacientes ha sido el tratamiento de sustitución con gammaglobulina intravenosa con el fin de prevenir los procesos infecciosos y disminuir las complicaciones asociadas a fenómenos infecciosos.

Justificación

La ataxia telangiectasia es un padecimiento degenerativo, hasta el momento mortal, que no cuenta con guías de práctica clínica para el abordaje y manejo de estos pacientes, los cuales solo reciben medidas de confort para el deterioro neurológico y funcional, así como atención preventiva para identificación oportuna de procesos oncológicos. No existe una sugerencia de seguimiento para identificar en que momento se presenta la inmunodeficiencia humoral descrita en estos pacientes, la cual está asociada a la presencia de complicaciones infecciosas, siendo una de las eventualidades que puede encarecer aun más su calidad de vida.

Esto hace urgente establecer parámetros objetivos que permitan tomar decisiones oportunas para beneficiar la calidad de vida en estos pacientes dado que no podemos evitar ni su deterioro ni tampoco su mortalidad.

El primer paso para lograr esto será analizar la experiencia clínica, tanto en la literatura como en nuestro servicio por medio de un estudio retrospectivo de estos pacientes realizado en el Instituto Nacional de Pediatría que intente buscar el pico o los picos de incidencia del defecto humoral en estos pacientes, siendo esto importante debido a que, además del tratamiento sintomático y de las medidas de confort, la intervención terapéutica más útil que se puede ofrecer a estos pacientes ha sido el tratamiento de sustitución de gammaglobulina intravenosa con el fin de prevenir los procesos infecciosos y disminuir las complicaciones asociadas.

Si lográramos encontrar el pico de incidencia del defecto humoral, nos permitiría sugerir o establecer una guía para el mejor seguimiento y restitución inmunológica oportuna, antes de que las infecciones deterioraran más a estos pacientes y afectaran aun más la calidad de vida de ellos y de sus familias.

Pregunta de investigación.

¿En que momento fisiopatológico se presentan las alteraciones humorales del sistema inmunológico en los pacientes con Ataxia Telangiectasia?

Objetivo General

- Describir el comportamiento inmunológico humoral de pacientes con diagnóstico de Ataxia Telangiectasia.

Objetivo Especifico

- Describir el comportamiento inmunológico humoral en forma retrospectiva de los pacientes pediátricos con diagnóstico de ataxia telangiectasia atendidos en el servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 30 años.

Objetivo Específico Secundario:

- Describir alteraciones en el número de las diferentes líneas celulares de la fórmula blanca.

Diseño del estudio

- Estudio de Cohorte, descriptivo, retrospectivo, observacional, y retrolectivo.

Población elegible

- Expedientes de Pacientes con diagnóstico de ataxia telangiectasia, atendidos en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, de cualquier sexo, en los últimos 30 años.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Se incluyeron expedientes de Pacientes con diagnóstico de ataxia telangiectasia
- Menores de 18 años al momento del diagnóstico.
- Cualquier sexo
- Atendidos en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 30 años.
- Expediente clínico que contó con información en forma clara y completa con las variables a analizar, como son: edad, sexo, edad al diagnóstico, fecha del diagnóstico, niveles de IgA, IgG, IgM e IgE y fecha de toma, fórmula blanca de la citometría hemática y fecha de toma, información sobre infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, así como la presencia de proceso oncológico.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron expedientes de pacientes con diagnóstico de ataxia telangiectasia, que no se corroboró el diagnóstico al realizar la revisión del expediente clínico.

Ubicación del estudio

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría, se obtuvieron los expedientes del archivo clínico, de pacientes con diagnóstico de ataxia telangiectasia atendidos en el servicio de Inmunología en los últimos 30 años.

Variables

| VARIABLE | DEFINICION OPERATIVA | TIPO DE VARIABLE | |
|--|---|--------------------------------|------------------------------------|
| Edad | Tiempo que una persona a vivido desde que nació expresada en meses | Cualitativa | Meses |
| Sexo | Condición orgánica que distingue a un varón de una mujer. Conjunto de individuos que tienen un mismo sexo (femenino o masculino). | Cualitativa Nominal dicotómica | Femenino / Masculino |
| Edad al inicio de los síntomas | Edad del paciente en meses en que inició con los síntomas. Para éste proyecto serán: Ataxia, telangiectasia ocular y cutánea, infecciones respiratorias recurrentes | Cualitativa | Meses |
| Edad del diagnóstico | Edad en la cual se estableció el diagnóstico clínico de Ataxia y/o por fragilidad cromosómica y/o alfa-fetoproteína elevada sin proceso oncológicos concomitante. | Cualitativa | Meses |
| Infecciones de vías respiratorias superiores | Numero de eventos por unidad de tiempo consignados en la(s) nota(s) clínica(s) | Cualitativa | No. Eventos durante el seguimiento |
| Infecciones de vías respiratorias inferiores | Numero de eventos por unidad de tiempo consignados en la(s) nota(s) clínica(s) | Cualitativa | No. Eventos durante el seguimiento |
| Fecha toma de muestra | Unidad de tiempo de seguimiento cronológicamente de las muestras | Fecha | dd/mm/aaaa |

| | | | |
|-----------------------|--|----------------------------------|--------------------|
| Leucopenia | Se tomara en cuenta si presento disminución en las cifras leucocitarias durante el tiempo de seguimiento cronológicamente | Cualitativa Nominal dicotómica | Si/No |
| Linfopenia | Se tomara en cuenta si presento disminución en las cifras linfocitarias durante el tiempo de seguimiento cronológicamente | Cualitativa Nominal, dicotómica. | Si/No |
| Neutropenia | Se tomara en cuenta si presento disminución en las cifras de neutrofilos durante el tiempo de seguimiento cronológicamente | Cualitativa Nominal | Si/No |
| Niveles de IgG sérica | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente | Cuantitativa continua | Mg/dl |
| Niveles de IgA sérica | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente. | Cuantitativa continua | Mg/dl |
| Niveles de IgM sérica | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente | Cuantitativa continua | Mg/dl |
| Niveles de IgE sérica | Todas las cuantificaciones hechas a un sujeto durante el tiempo de seguimiento cronológicamente | Cuantitativa continua | Mg/dl |
| Neoplasia en AT | Se tomara en cuenta solo si se diagnosticó o no proceso oncológico en el tiempo de seguimiento del paciente a partir del diagnóstico de AT | Cualitativa Nominal | Presencia/Ausencia |

Metodología

1. Se identificaron los expedientes del registro de la libreta de ingresos del servicio de Inmunología con diagnóstico de ataxia telangiectasia, búsqueda intencionada de los casos a analizar, se solicitó la búsqueda automatizada al departamento de archivo clínico de los casos, etc..
2. Se revisaron los expedientes resultantes y se confirmó inicialmente el diagnóstico de los pacientes de ataxia telangiectasia, una vez corroborado se obtuvo la información de dichos expedientes en el formato de recolección de datos elaborado expresamente para este proyecto con las variables arriba descritas (Anexo 2).

Análisis estadístico e interpretación de datos

Se efectuó una descripción de las variables mediante tendencias de central y de dispersión para las variables continuas y para las categóricas se analizaron frecuencias y/o proporciones.

Consideraciones éticas

En base al Artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos este estudio no tuvo ningún riesgo ya que se trató de un trabajo descriptivo y retrospectivo donde se guardó la confidencialidad de los datos protegiendo la identidad de los pacientes en todo momento por lo que no se manejaron nombres, ni domicilios y tampoco fue necesario un consentimiento informado.

Resultados

Se incluyeron 35 registros de pacientes con el diagnóstico de Ataxia telangiectasia desde 1977 hasta la fecha actual. De los cuales 19 pacientes pertenecen al género femenino y 16 al masculino. La edad promedio actual de 16 años con rangos que van desde los 3 años hasta los 38 años (192 meses en promedio y rangos de 33 a 467 meses). Se busco contacto específico con los datos referidos en el expediente por lo que sabemos el estado actual de los pacientes; estando vivos y en seguimiento activo 8, defunciones 1, no se pudo localizar a 26 pacientes, la máxima sobrevivida de los pacientes con quienes se estableció comunicación fue de 18 años 2 meses. La edad promedio reportada por los cuidadores como de inicio de los síntomas fue de 28 meses con rango que van desde 9 meses a 96 meses. Y la edad promedio al diagnostico fue de 86 meses con rango que van desde 12 meses a 219 meses.

De los 35 pacientes reportados, se encontró un sesgo de registro del número de infecciones respiratorias en el expediente, reportándose solamente la localización como altas o bajas y referida la frecuencia como ocasionales o frecuentes, sin especificar un número exacto que defina esta situación; se registró que cursaron con cuadros de infección de vías respiratorias superiores antes del diagnostico 23 pacientes, y 7 pacientes se reportaban con infecciones ocasionales, en 5 pacientes con infecciones frecuentes, en 10 pacientes con infecciones de repetición; 1 paciente con infecciones de repetición y cuadro de otitis. En 2 pacientes no se reporto ningún evento de infección y en 10 pacientes no se encontraba referido en el expediente si cursaron o no con proceso infeccioso.

En cuanto a infección de vías respiratorias superiores posterior al diagnostico de los 35 pacientes solo se reportan 20 pacientes con procesos infecciosos, de los cuales 6 pacientes cursaron con infecciones de forma ocasional, 6 pacientes con infecciones frecuentes, 6 pacientes cursaron con infecciones de repetición, 1 paciente curso con infecciones de repetición mas cuadro de otitis media crónica y 1 paciente con pansinusitis.

En 2 pacientes no se reporto ningún evento de infección y en 13 pacientes no se encontraba referido en el expediente si cursaron o no con proceso infeccioso.

En cuanto a infección de vías respiratorias bajas antes del diagnostico de los 35 pacientes, solo en 6 pacientes se reportan que cursaron con proceso infeccioso, de los cuales en 3 pacientes reportan un evento de bronconeumonía, en 2 pacientes más de 3 eventos de bronconeumonía, en 1 paciente se reportan 15 eventos de bronconeumonía. En 12 pacientes no se reporto ningún evento de bronconeumonía y en 17 pacientes no se encontraba referido en el expediente si cursaron o no con proceso infeccioso.

Después del diagnostico de AT, en cuanto a infección de vías respiratorias bajas de los 35 pacientes, solo en 11 pacientes se reportaron procesos infecciosos; de los cuales en 4 pacientes se reportó 1 evento de bronconeumonía, en 1 paciente se reporto 3 eventos de bronconeumonía, en 3 pacientes se reporto cuadro de supuración broncopulmonar, 1 paciente se reporto con neumonitis intersticial linfoidea, 1 paciente se reporto con cuadro de bronquiolitis y en 1 paciente se reporto cuadro de bronconeumonía complicada con derrame. En 8 pacientes no se reporto ningún evento infeccioso y en 16 pacientes no se encontró referido en el expediente si cursaron o no con proceso infeccioso.

Se encontraron 28 pacientes con determinación de biometría hemática, de los cuales a 3 pacientes se les determino cuando menos una biometría hemática durante su seguimiento, a 4 pacientes al menos dos determinaciones de biometrías durante su seguimiento y a 21 pacientes tres o más biometrías. No se encontró un lapso establecido para la toma de laboratorios y el rango de diferencia entre una toma y otra es de menos de un mes a 120 meses. La presencia de linfopenia también se observo desde la primera medición, donde 14 pacientes de 28 a los que se les tomó, presentaron linfopenia; en una segunda medición se observo en 17 pacientes de 25. En la tercera medición se observó en 13 pacientes de 21.

En cuanto a la determinación de inmunoglobulinas, a 17 pacientes se les realizó al menos una determinación de inmunoglobulinas durante su seguimiento, a 9 pacientes dos determinaciones de inmunoglobulinas y a 9 pacientes tres o más determinaciones durante su seguimiento.

La determinación de inmunoglobulinas incluyó IgG e IgA en todos los casos, en 34 de los 35 hubo determinación de IgM y solo se encontró registro de la IgE en 9 pacientes. Observándose en 5 pacientes hipogammaglobulinemia y en 13 de ellos hipergammaglobulinemia. En relación a la IgA 17 pacientes presentaron deficiencia de IgA y 6 de ellos cifras elevadas para su edad, en cuanto a la IgM se mantuvo con valores normales y en 13 pacientes se reportaron cifras por arriba de la percentila para su edad. Y la IgE se encontró alterada en un solo paciente.

De este grupo de pacientes solo se considero realizar determinación de subclases de IgG a 9 pacientes y se demostró alteración en 9 de ellos. La IgG1 no presento alteraciones en ninguno de de los pacientes, IgG2 se encontró baja de acuerdo a la edad en 7 pacientes, IgG3 baja en 2 pacientes, e IgG4 se encontró baja en 8 pacientes.

Se realizó citometría de flujo a 4 pacientes, de los cuales solo 3 cuentan con CD3 y 2 de ellos presentan cifras disminuidas en sus valores. Los 4 pacientes cuentan con CD4 reportándose en 3 de ellos cifras anormales con valores disminuidos, así como CD8 reportado en los 4 pacientes con valores disminuidos. Se realizó CD 19 solo en 3 de los pacientes y en 2 se reportan cifras bajas. CD 16/56 se realizó en 2 de los pacientes sin cambios significativos.

Discusión

Se encontraron sesgos de reporte en muchos de los expedientes clínicos, lo que dificulta el análisis de los datos y debilita las conclusiones del presente estudio, sin embargo, dado que es una enfermedad poco frecuente, el análisis de la información encontrada cobra relevancia para la elaboración de

sugerencias de practica clínica y para la realización de más investigaciones para esclarecer éstos hallazgos.

De acuerdo a lo reportado en la literatura los pacientes con Ataxia Telangiectasia pueden presentar defectos tanto de linfocitos T como de linfocitos B, algunos pueden tener menor cantidad de linfocitos T circulantes (9,17), lo cual también lo podemos observar en nuestros resultados y que parece enfatizarse con el tiempo de evolución de la enfermedad; sin embargo, llama la atención que en ésta serie de pacientes, además de observar un descenso en linfocitos CD4 como se describe en la cohorte realizada en el Centro Clínico de Johns Hopkins, donde se reclutaron 100 pacientes con diagnostico de AT con edad promedio de 11.3 años con un rango que va desde 1.8 a 33.9 años (17), también podemos observar una disminución en los linfocitos CD8 lo que también parece corresponder con lo reportado en nuestra serie.

Aunque las primeras publicaciones sobre los trastornos de inmunidad humoral de estos pacientes reportaban básicamente una deficiencia selectiva de IgA, en estudios posteriores se ha demostrado alteraciones en otras inmunoglobulinas. En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Barcelona en 12 pacientes con ataxia telangiectasia observaron que el trastorno mas frecuente de la inmunidad humoral fue la deficiencia de IgG2, seguido de IgA e IgE (9), mientras que en otras series se reporta como más frecuente la deficiencia de IgG4 (17). En nuestros pacientes se observó con mayor frecuencia la deficiencia de IgA, seguida de la deficiencia de IgG4 e IgG2 (las cuales no muestran una diferencia significativa); además, en 5 pacientes se demostró la presencia de niveles séricos de IgG por debajo de la percentila 3 para genero y edad, en un porcentaje menor al reportado en la literatura y que probablemente es debido a un bajo índice de sospecha, 5:35 pacientes en el INP versus 18:100 en una cohorte realizado en el Centro Clínico de Johns Hopkins (17). Las infecciones mas frecuentes reportadas en la literatura son otitis media, sinusitis, bronquitis y neumonías, así como infecciones sinopulmonares recurrentes (9,17); lo cual también se observo en la mayoría de nuestros pacientes.

Conclusiones

Por ser un hospital pediátrico solo se dio seguimiento a los pacientes hasta cumplir los 18 años y en algunos casos solo pudimos rescatar algunos datos, ya que los expedientes han sido depurados, por lo que el sesgo que habrá que contemplar para este proyecto es el sesgo de registro.

Los datos obtenidos de los expedientes no tienen un protocolo de atención para seguimiento, lo que dificulta el análisis de los datos. Por lo que, al final de documento se propondrá un algoritmo de atención y seguimiento para posteriormente establecer el protocolo de atención.

Este análisis parcial, pese a sus sesgos derivados, parece indicar que, de acuerdo a lo reportado en la literatura hay un decremento progresivo de la inmunidad adaptativa, tanto celular como humoral.

En su seguimiento, la mayor parte de las biometrías hemáticas se tomaron al momento del diagnóstico y se notó un incremento significativo del número de pacientes con linfopenia con el tiempo, sin embargo, la frecuencia de las tomas es muy diversa por lo que no se logró un análisis con rangos en tiempo específico.

De los defectos celulares solo podemos hablar de linfopenia en sangre periférica, sin determinar subpoblaciones ya que el número de citometrías realizadas a los pacientes es muy pequeño; en las 4 citometrías tomadas, se encontró una mayor afectación de las subpoblaciones de CD8, hallazgo que habrá que corroborar con un seguimiento prospectivo de los pacientes y que pudiera ser significativo para el desarrollo de procesos oncológicos.

En cuanto a los defectos humorales, se ha reportado que pueden afectarse prácticamente todos los subtipos y subclases de inmunoglobulinas, esto pudiera tener correlación fisiopatológica en relación a la fragilidad cromosómica y dificultad para la realización de re-arreglos génicos en células inmunes y por tanto un déficit en todas las inmunoglobulinas exceptuando la IgM que se conserva dentro de rangos fisiológicos a lo largo del tiempo. Dado que la

hipogammaglobulinemia es susceptible a corrección mediante la administración exógena, se sugiere monitorizar activamente durante el seguimiento de los pacientes y establecer la toma de subclases de acuerdo a las posibilidades individuales de cada grupo de trabajo y de acuerdo al contexto de infecciones clínicas.

En base al análisis de las conclusiones y de la literatura, hacemos las siguientes sugerencias de abordaje y seguimiento inmunológico de los pacientes con AT. Consideramos que todos los pacientes deberían, idealmente, tener una determinación basal de su estado inmunológico que incluya: biometría hemática, determinación por nefelometría de IgA, IgG, IgM e IgE, citometría de flujo y de acuerdo a criterio del médico tratante, subclases de inmunoglobulinas.

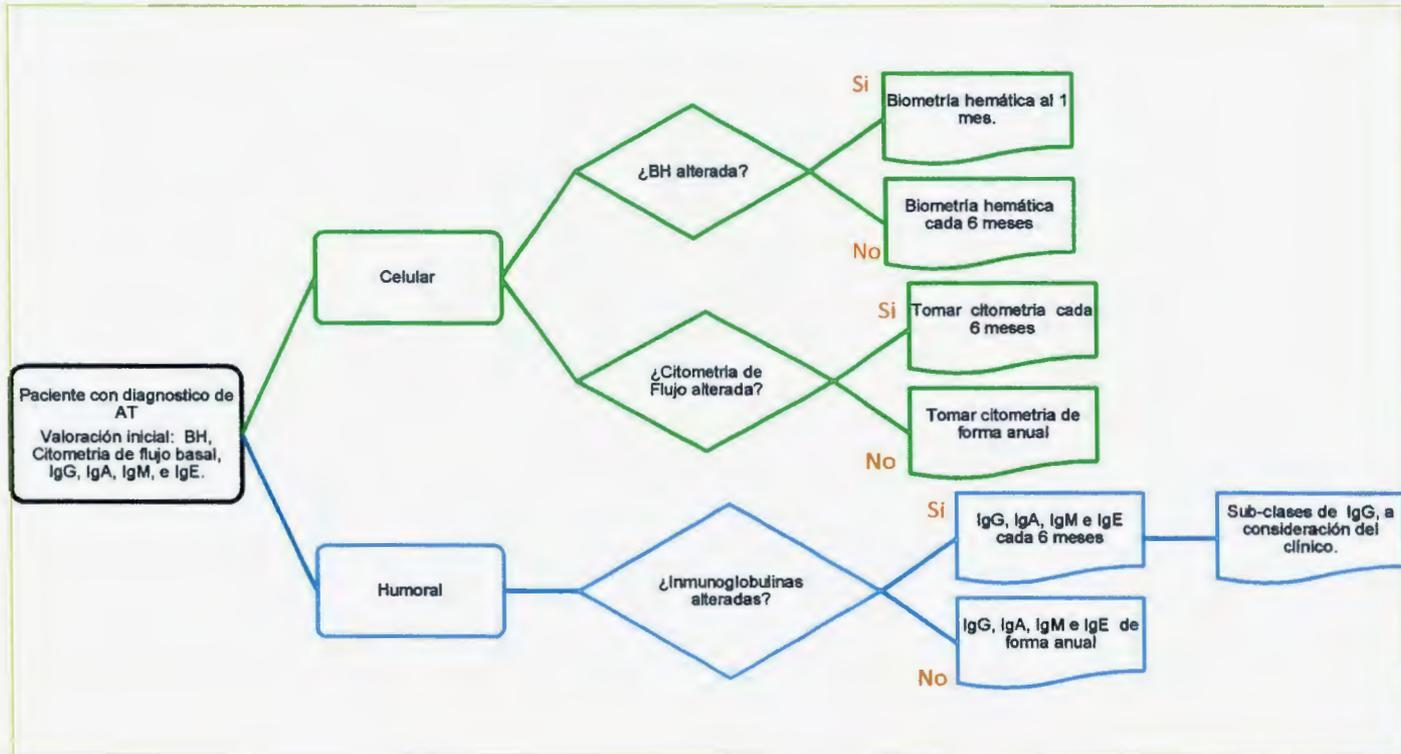
Para la valoración y toma de estas decisiones de estos pacientes consideramos importante ser más específico en el número (de forma cuantitativa) y el sitio de las infecciones de los pacientes.

Para el seguimiento de la inmunidad celular sugerimos tomar al menos una biometría cada 6 meses en estos pacientes para seguimiento del recuento linfocitario total. En los pacientes con linfopenia progresiva se deberá tomar citometría de flujo para determinar subclases de linfocitos. También consideramos que, dada la tendencia a procesos oncológicos, sería importante monitorizar el número y, si fuese posible, la función de las células NK.

En cuanto al seguimiento de inmunoglobulinas, sugerimos una determinación cada 6 meses que incluya todas las inmunoglobulinas, siendo IgA, IgG, IgM e IgE. En los casos con IgA baja, habría que considerar toma de subclases de IgG, ya que una IgG dentro de parámetros fisiológicos no descarta alteración en las subclases.

Todas estas sugerencias deberán ser probadas en factibilidad y utilidad en un estudio prospectivo.

ALGORITMO DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ATAXIA TELANGIECTASIA



Anexo I

Tomado de la actualización de Inmunodeficiencias Primarias 2009, de la revista J Allergy Clin Immunol 2009; 124:1161-78.

Tabla III. Inmunodeficiencia y otros síndromes bien definidos

| Enfermedad | Cel. B | Cel. T | Inmuno-globulinas | Cuadro clínico | Herencia | Defectos genéticos/ patogénesis | Frecuencia relativa |
|--|--|-------------------------------------|---|--|--|---|---------------------|
| 1.Síndrome de Wiskott Aldrich (WAS) | Disminución progresiva, linfocitos anormales | Normal | IgM disminuida, anticuerpos contra polisacáridos disminuidos ; IgA e IgE aumentadas | Trombocitopenia, con plaquetas pequeñas; eczema, linfomas, enfermedad autoinmune ; nefropatía por IgA; infecciones bacterianas y virales. | Ligada al X | Mutaciones en el gen WAS | Rara |
| 2.Defectos en la reparación del ADN: a) Ataxia Telangiectasia | Disminución progresiva | Normal | IgA, IgE y subclases de IgG disminuidas ; IgM aumentada | Ataxia, telangiectasias, infecciones pulmonares , linfomas y otros procesos malignos, aumento de alfa feto proteína; sensibilidad a rayos X e inestabilidad cromosómica. | Autosómica recesiva | Mutaciones en el gen ATM, alteraciones en el ciclo celular y reparación del DNA | Relativamente común |
| 3.Defectos tímicos: Síndrome de DiGeorge | Disminuidos o normales | Normal | Normal o disminuido | Malformación conotruncal; fascias anormales, defecion del brazo largo en 22q11.2 | Defecto de Novo o Autosómica dominante | Defecto de genes contiguos 90% y afectación del desarrollo del timo: mutación del gen TBX1. | Común |
| 4.Displasias óseas inmunes: a) Hipoplasia del cartilago auricular | Disminuido o normal | Normal | Normal o disminución de anticuerpos | Disostosis metafisaria, falla de médula ósea, autoinmuniad, susceptibilidad a linfomas y otros cánceres | Autosómica recesiva | Mutación en el gen RMRP | Raro |
| 5.Síndrome de Omel-Netherton | Normal | Activación de Células B disminuidas | IgE e IgA elevadas | Ictiosis congénita, incremento a infecciones bacterianas, | Autosómica recesiva | Mutación en el gen SPINK5 | Raro |

| | | | | | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|--------|--|--|--|----------------------------|------|
| 6. Síndrome de Hiper IgE (SHIE) | Normal, Células Th17 disminuidas | Normal | IgE elevada, anticuerpos específicos disminuidos | Características faciales distintivas, eczema, osteoporosis, fracturas, escoliosis, alteraciones en la dentición primaria, hiperextensión de articulaciones, infecciones bacterianas causadas por S. aureus, candidiasis. | Autosómica dominante o defecto de Novo | Mutaciones en el gen STAT3 | Raro |
|---------------------------------|----------------------------------|--------|--|--|--|----------------------------|------|

Anexo II

| Hoja de Captura de Datos | | | | | |
|--|----------|--|----------|---|----------|
| Análisis descriptivo del comportamiento inmunológico de los pacientes con ataxia telangiectasia atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 30 años | | | | | |
| No. Expediente: | | | | | |
| Edad: | | | | | |
| Sexo: | | | | | |
| Edad al inicio de síntomas: | | | | | |
| Edad al diagnóstico: | | | | | |
| Infecciones del tracto respiratorio superior: | | | | | |
| | | No. Eventos antes de la identificación de defecto humoral: | | No. Eventos después de la identificación de defecto humoral | |
| Infecciones del tracto respiratorio inferior: | | | | | |
| | | No. Eventos antes de la identificación de defecto humoral: | | No. Eventos después de la identificación de defecto humoral | |
| Leucopenia Fecha de toma(s) | Si No | Si No | Si No | Si No | Si No |
| Linfopenia Fecha de toma(s) | Si No | Si No | Si No | Si No | Si No |
| Neutropenia Fecha de toma(s) | Si No | Si No | Si No | Si No | Si No |
| Niveles séricos de IgG Fecha de toma(s) mg/dL | Si No | | | | |
| Niveles séricos de IgA Fecha de toma (s) mg/dL | Si No | Si No | Si No | Si No | Si No |
| Niveles séricos de IgM Fecha de toma(s) mg/dL | Si No | Si No | Si No | Si No | Si No |
| Si No | Si No | Si No | Si No | Si No | Si No |
| Proceso oncológico presente | Si: | | | No: | |

Bibliografía

- 1). L. Ortega Martos, J.A. López Medina, J.A. Peña Ortega. Diagnóstico clínico de las inmunodeficiencias primarias. *Vox Paediatrica* 8,2 (30-34), 2000.
- 2). Luigi D. Notarangelo, MD, Alain Fischer, MD and Raif S. Geha, MD (Cochairs): Jean-Laurent Casanova, MD, Helen Chapel, MD, Mary Ellen Conley, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1161-78.
- 3). Crina Samarghitean, Csaba Ortutay, and Mauno Vihinen. Systematic Classification of Primary Immunodeficiencies Based on Clinical, Pathological and Laboratory Parameters. *J. Immunol.* 2009; 183; 7569-7575.
- 4). Megan A. Cooper, PH.D., Thomas I. Pommering, D.O., Katalin Korányi, M.D. Primary Immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 2003; 68:2001-8, 2011.
- 5). ML García-Cruz, R Camacho, JA Ortega-Martell, R Berron-Pérez, F Espinosa-Rosales, V Hernández-Bautista, A Rojas-Garrido. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. Vol. 11, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2002.
- 6) Dres. Marcos Delfino, Rina Bruzzzone, Andrea Rey, Aurora Delfino, Ma. Catalina Pérez 5. Ataxia-telangiectasia (síndrome de Louis-Bar). *Arch Pediatr Urug* 2006, 77(2): 154-158.
- 7) Gatti RA. Ataxia-telangiectasia. In: Scriver CR, Beaudat AL, Sly WS. *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*. 8ª ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 705-32.
- 8) Sanal O, Lange E, Telatar M, Sobel E, Salazar-Novak J, Ersoy F, et al. Ataxia-telangiectasia: linkage analysis of chromosome 11q22-23 markers in Turkish families. (OMIM 208900) *FASEB J* 1992; 6: 2848-52. <<http://www.pubmed.com>> [consulta: 20 mar 2005]
- 9). Claret Teruel G, Giner Muñoz MT, Plaza Marín AM, Martín Mateos MA, Piquer Gibert M, Sierra Martínez JI. Variability of immunodeficiency associated with ataxia telangiectasia and clinical evolution in 12 affected patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 615–618. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00323.x
- 10). L Bott, JP Lebreton, C Thumerelle, JC Cuvellier, A Deschildre, A Sardet. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatrica* 2007. 96, pp. 1021–1024 1021. DOI:10.1111/j.1651-2227.2007.00338.x

11). Andrew A Dahl, MD, Diego Calonje, MD, Sherif M El-Harazi, MD, Ataxia – Telangiectasia. Updated: May 7, 2010.

12) Kai-Martin Thoms, Christiane Kuschal and Steffen Emmert. Lessons learned from DNA repair defective syndromes. *Experimental Dermatology*, 16, 532–544. DOI:10.1111/j.1600-0625.2007.00559.x

13). Dawson D. Recessive ataxia with ocular motor apraxia. *Arch Neurol* 2001; 58 (2): 173–4.

14). Lindsay G BALL, Wei XIAO1. Molecular basis of ataxia telangiectasia and related diseases. *Acta Pharmacologica Sinica* 2005 Aug; 26 (8): 897–907. doi: 10.1111/j.1745-7254.2005.00165.x

15). Tavani F, Zimmerman RA, Berry GT, Sullivan K, Gatti R, Bingham P. Ataxia telangiectasia: the pattern of cerebellar atrophy on MRI. *Neuroradiology* 2003; 45: 315–9.

16). Davies, E Graham. Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia. *Expert Review of clinical immunology* 5.5 (2009): 565+. Expanded Academic ASAP. Web 10 Aug 2010. Document.

URL:<http://find.galegroup.com.ezproxy1.library.usyd.edu.au/gtx/informak.do?&contentSet=IACDdocuments&type=retrieve&tabID=T002&prodId=EAIM&docId=A222914735&source=gale&sreprod=EAIM&userGroupName=usyd&version=1.0>

17). Anna Nowak-Wegrzyn, MD, Thomas O. Crawford, MD, Jerry A. Winkelstein, MD, Kathryn A. Carson, and Howard M. Lederman, MD. Immunodeficiency and Infections in Ataxia-Telangiectasia. *J Pediatr* 2004;144:505-11. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.12.046

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION