Vall d'Hebron
Hospital

Ataxia telangiectasia en el paciente pediátrico: abordaje multidisciplinar

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría

Unidad de Neurología Pediátrica

Unidad de Neumología y Alergología Pediátricas

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Servicio de Radiología Pediátrica

Servicio de Inmunología

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología

Área de Genética Clínica y Molecular

Unidad de Alto riesgo y Prevención del Cáncer de Servicio Oncología Médica (UARPC)

Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTOR/ES

Apellido 1	Apellido 2	Nombre	Categoría profesional	Servicio/Unidad
Rivière		Jacques G.	Facultativo especialista	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Martín	Nalda	Andrea	Facultativa especialista	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Soler	Palacín	Pere	Facultativo especialista	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Martínez	Mitjana	Laia	Médico residente	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Ridao	Manonellas	Saida	Enfermera gestora de casos	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Colobran	Oriol	Roger	Facultativo	Servicio Inmunología / Servicio de Genética
Rodríguez	Tello	Sònia	Psicóloga clínica	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Rodrigo	Pendas	Jose Ángel	Facultativo especialista	Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología
Gómez	Andrés	David	Facultativo especialista	Unidad de Neurología Pediátrica
Iglesias	Serrano	Ignacio	Facultativo especialista	Unidad de Neumología y Alergología Pediátricas
Moreno	Martin Retortillo	Lucas	Jefe de servicio	Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica
Sábado	Alvarez	Constantino	Facultativo especialista	Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas
Cueto	González	Anna Maria	Facultativo especialista	Área de Genética Clínica y Molecular
Rovira	Moreno	Eulàlia	Asesora genética	Área de Genética Clínica y Molecular
Carrasco	López	Estela	Asesora genética	Servicio Oncología Médica (pediatría y adultos)
Balmaña	Gelpí	Judith	Facultativo especialista	Servicio Oncología Médica (adultos)
Mogas	Viñals	Eduard	Facultativo especialista	Unidad de Endocrinología Pediátrica
Riera	Soler	Lluís	Facultativo especialista	Servicio de Radiología Pediátrica
Riaza	Martín	Lucía	Facultativa especialista	Servicio de Radiología Pediátrica

BREVE RESUMEN DEL CONTENIDO:

Este protocolo recoge de manera práctica las indicaciones para un correcto diagnóstico, tratamiento, seguimiento y una correcta aplicación de medidas preventivas en el paciente en edad pediátrica afecto de ataxia-telangiectasia.

GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Periodicidad prevista de revisión: cada 3 años o en caso de que aparezcan novedades que obliguen a su revisión y modificación. La asistencia clínica del paciente se realizará en cada momento de acuerdo a las recomendaciones vigentes y en base a la evidencia científica.

1. JUSTIFICACIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades muy diversas, complejas y que en la mayoría de las ocasiones afectan a diferentes órganos y sistemas. Es muy importante un correcto diagnóstico, así como un adecuado tratamiento y seguimiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La ataxia telangiectasia (A-T) es una enfermedad autosómica recesiva multisistémica caracterizada por ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculares y cutáneas, radiosensibilidad, predisposición al cáncer e inmunodeficiencia con afectación variable tanto de la inmunidad humoral como celular. Es una enfermedad infrecuente con una prevalencia estimada de 1 por cada 40.000 – 100.000 recién nacidos a nivel mundial. No existe en la actualidad un tratamiento curativo para esta entidad por lo que la detección precoz de complicaciones y el tratamiento sintomático óptimo junto con un abordaje multidisciplinar estrecho son clave para disminuir la morbimortalidad y aumentar la calidad de vida de estos pacientes.

2. OBJETIVO

Protocolización de las pruebas diagnósticas, profilaxis, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos afectos de A-T.

3. AMBITO DE ACTUACIÓN

Pacientes pediátricos (<18 años) afectos de una A-T controlados en nuestro centro. Posteriormente, se realizará el proceso de transición a la Unidad de Inmunología de adultos y el resto de servicios implicados según el correspondiente protocolo (ver apartado *5. Protocolos relacionados*).

4. ACTIVIDADES, CONTENIDO DEL PROTOCOLO

4.1. DIAGNÓSTICO DE LA ATAXIA TELANGIECTASIA

El diagnóstico está basado en los criterios diagnósticos empleados por el registro de la *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) (Tabla 1) y la literatura vigente.

Además, hay que tener en cuenta que la AT puede ser ocasionalmente sospechada al detectar valores disminuidos de círculos de escisión del receptor de linfocito T (TRECS) con el programa de **cribado neonatal de Inmunodeficiencia combinada grave** (y que está instaurado en Cataluña desde enero de 2017), **pudiendo ser diagnosticada poco tiempo tras el nacimiento en una fase pre-sintomática de la enfermedad.**

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la A-T según la ESID
Diagnóstico **definitivo**
Paciente en el que se objetive **una o más de las siguientes características**: - Aumento de las roturas cromosómicas inducidas por radiación en un cultivo celular, - Translocación cromosómica 7;14, - Disminución de los círculos de escisión del receptor de linfocitos T (TRECS) en el cribado neonatal, - Elevación de la alfafetoproteína (AFP) (*), - RM cerebral compatible,

- Clínica sugestiva de ataxia cerebelosa progresiva.

Y en el que se confirmen **mutaciones patogénicas en ambos alelos del gen *ATM*** (homocigotas o heterocigotas compuestas).

Diagnóstico **probable**

Paciente de sexo femenino o masculino con ataxia cerebelosa progresiva y **tres** de los cuatro criterios clínico-analíticos descritos a continuación:

- Telangiectasias oculares o faciales (más evidente a partir de los 6 años),
- Disminución de IgA < 2 SD por debajo del valor normal ajustado por edad,
- Elevación de AFP (*),
- Incremento en la frecuencia de roturas cromosómicas inducidas por radiación en cultivo celular.

Diagnóstico **posible**

Paciente de sexo femenino o masculino con ataxia cerebelosa progresiva y **al menos uno** de los criterios clínico-analíticos descritos a continuación:

- Telangiectasias oculares o faciales (más evidente a partir de los 6 años),
- Disminución de IgA < 2 SD por debajo del valor normal ajustado por edad,
- Elevación de AFP (*),
- Incremento en la frecuencia de roturas cromosómicas inducidas por radiación en cultivo celular.

(*) *En una serie de casos de A-T publicada en 2007 se registró una media de AFP de 203 ng/ml con un rango de 48-451 ng/ml. Actualmente, en nuestro laboratorio, el rango de normalidad se considera hasta 7 ng/ml. Para evitar la infradetección de alteraciones compatibles con A-T, se ha fijado el punto de corte en 40 ng/ml. Es importante remarcar que el valor de AFP sérica se mantiene estable a partir de los 2 años, siendo su valor orientativo a partir de los 12 meses. No se recomienda su determinación en menores de 12 meses.*

4.1.1 Confirmación genética

En nuestro medio se recomienda siempre que sea posible la **confirmación genética** de la AT mediante la demostración de mutaciones patogénicas en el **gen *ATM***. Se considera una **enfermedad autosómica recesiva**, es decir, que son necesarias mutaciones en los dos alelos del gen *ATM* (homocigotos o heterocigotos compuestas). El **90% son mutaciones puntuales,** aunque se han descrito un 1-2% de deleciones o duplicaciones. Algunas variantes específicas producen formas no clásicas de A-T que deberán tenerse en cuenta a la hora de informar y asesorar al paciente y a su familia.

4.1.2 Implicaciones inmunológicas

Hasta dos tercios de los pacientes afectos presentan **alteraciones del sistema inmunitario tanto humoral como celular,** con elevada variabilidad clínica tanto en su presentación como en su gravedad. Raramente el grado de inmunodeficiencia es progresivo a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Los **déficits humorales más frecuentes son el déficit de IgA y de IgG2**. Algunos pacientes presentan niveles bajos de IgG total y requerirán tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. También se han descrito pacientes con valores bajos de IgE. Los valores de IgM suelen ser normales o elevados (asociado a una anomalía de recombinación); la elevación de Ig M se puede asociar con un peor pronóstico. Los pacientes con A-T suelen tener una respuesta humoral disminuida frente a la vacuna antineumocócica polisacárida con respuesta variable frente a otras vacunas como la antitetánica, la antidiftérica y la vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* B.

Respecto a la **inmunidad celular**, estos pacientes suelen tener **déficit de linfocitos T** (sobretodo T CD4+) con incremento significativo del porcentaje de células NK. La respuesta proliferativa a mitógenos de los linfocitos T puede encontrarse disminuida. El porcentaje de células B suele ser normal, aunque con mayor proporción de células B de memoria.

.

4.1.2 Implicaciones hemato-oncológicas y asesoramiento genético

La proteína ATM es una protein-quinasa esencial para la correcta reparación del ADN. Debido a la inactividad de esta proteína, los pacientes con A-T tienen mayor riesgo de desarrollar patologías hemato-oncológicas. El riesgo individual de neoplasias en un paciente con AT es del 10-30%, siendo las hematológicas las más frecuentes. Dada la dificultad para la reparación del ADN y la hipersensibilidad frente a tratamientos quimio- y radioterápicos, en caso de neoplasia en estos pacientes se recomienda ajustar e individualizar los esquemas terapéuticos.

Una vez establecido el diagnóstico de AT, los familiares del paciente deberán ser asesorados respecto al riesgo de recurrencia de esta entidad en nuevas gestaciones, tanto de la propia pareja de progenitores como del resto de familiares en caso de detectar portadores heterocigotos. Además, deberá tenerse en cuenta que los **portadores heterocigotos presentan también una mayor predisposición al cáncer** que dependerá asimismo de otros factores como la historia oncológica familiar. **Ambos progenitores deberán ser asesorados tanto en la consulta de Genética clínica como en la consulta de asesoramiento oncológico de la UARPC**.

4.1.3 Implicaciones emocionales

La A-T es una entidad neurodegenerativa que en la actualidad puede ser ocasionalmente sospechada al detectar valores disminuidos de TRECS con el programa de **cribado neonatal de Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)** aplicado en Cataluña desde enero de 2017, **pudiendo ser diagnosticada poco tiempo tras el nacimiento en una fase pre-sintomática de la enfermedad**. La mayoría de casos, no obstante, son **diagnosticados en una etapa más avanzada**, posterior a la aparición de los primeros signos clínicos. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta el impacto emocional que puede conllevar el diagnóstico para las familias de los pacientes, requiriendo acompañamiento emocional y psicológico a lo largo de todo del proceso diagnóstico y en todas las fases de evaluación y tratamiento posterior.

4.2. TRATAMIENTO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES EN LA A-T

Existen tratamientos dirigidos al manejo sintomático de algunas manifestaciones clínicas (mayoritariamente neurológicas) relacionadas con la A-T que no son objeto de detalle en este protocolo. La eficacia de la dexametasona intraeritocitaria en el control de los síntomas neurológicos está siendo evaluada en diferentes ensayos clínicos.

Respecto al abordaje terapéutico de las manifestaciones inmuno-infecciosas, éste se basa en los siguientes aspectos:

- Optimización de vacunas
- Tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas
- Profilaxis antiinfecciosa e inicio precoz de antibioticoterapia en caso de infección

4.2.1 Inmunoglobulinas sustitutivas

La indicación e inicio de terapia con inmunoglobulinas debe establecerse de forma individualizada de acuerdo a la situación clínica de cada paciente. Se valorará de manera prioritaria en pacientes con **hipogammaglobulinemia (se considerará a partir de -2DE de la normalidad para la edad del paciente), antecedente de infecciones de repetición y/o graves y/o déficit de producción de anticuerpos**. Unas concentraciones inferiores a 250mg/dl en mayores de 4 años de IgG debe hacer que se priorice la indicación del tratamiento sustitutivo en estos pacientes. Si se considera la terapia con inmunoglobulinas, la pauta recomendada es la habitual para las IDP en la unidad correspondiente valorando la opción de vía intravenosa o subcutánea según preferencias del paciente con objetivo de mantener valores >800 mg/dl o incluso 1000 mg/dl si existen infecciones ORL o neumonías por gérmenes encapsulados.

4.2.2 Profilaxis antiinfecciosa

Las infecciones respiratorias sino-pulmonares son las manifestaciones infecciosas más frecuentes en este tipo de pacientes. Son consecuencia del déficit humoral y celular pero también de fenómenos de broncoaspiración crónica (véase apartado de neumología en esta guía) como resultado de la afectación neurológica. La indicación de profilaxis antibiótica debe individualizarse en cada caso según la frecuencia y gravedad de las infecciones:

- **En pacientes con infecciones respiratorias frecuentes y/o graves** (especialmente en aquellos en los que se objetiven bronquiectasias), se determinarán inicialmente los valores de inmunoglobulinas séricas y subclases de IgG y la respuesta vacunal. En ausencia de hipogammaglobulinemia o de un defecto de la producción de anticuerpos, se valorará iniciar profilaxis antibiótica (azitromicina/cotrimoxazol a dosis de profilaxis antibacteriana). De lo contrario, si se detecta hipogammaglobulinemia y/o defecto de la respuesta vacunal se indicará tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas (ver *apartado 4.2.1).*
- En pacientes con un **defecto de la respuesta vacunal/hipogammaglobulinemia que ya se encuentren en tratamiento substitutivo con inmunoglobulinas** pero que a pesar de ello presenten **infecciones respiratorias frecuentes y/o graves** (especialmente en aquellos en los que se objetiven bronquiectasias), se valorará añadir profilaxis antibiótica a su tratamiento sustitutivo.

Como se ha comentado anteriormente, el grado de linfopenia y de disfunción de los linfocitos T es muy variable entre pacientes con AT. La incidencia de infecciones oportunistas como la infección por *Pneumocystis jirovecii* es muy baja y por ello, pese a la escasa literatura existente, no se recomienda el uso universal de cotrimoxazol profiláctico para esta indicación, debiéndose considerar de forma individualizada según el estado inmunológico del o de la paciente.

La indicación de azitromicina, por su efecto antiinflamatorio y a su posible efecto beneficioso en la reducción de exacerbaciones respiratorias en pacientes con bronquiectasias, se valorará individualmente por parte del neumólogo. Aunque su uso sea extendido en la práctica clínica

habitual de los pacientes con AT, no existen ensayos clínicos robustos que aporten evidencia al respecto.

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

4.2.3 Vacunación

En general, las vacunas inactivadas son seguras en estos pacientes, aunque la respuesta puede ser inferior a la de los niños sanos. Las vacunas atenuadas se han de valorar individuamente.

VACUNAS RECOMENDADAS ESPECÍFICAMENTE [1]	VACUNAS A VALORAR INDIVIDUALMENTE
Neumocócica (*) (pauta secuencial: 13v + 23v). Se individualizará la pauta secuencial **Meningocócica ACYW** conjugada **Meningocócica B** **Gripe** inactivada anual ***H. influenzae* B** (entre los 12-59 meses) **Papilomavirus**	**TODAS LAS DE MICROORGANISMOS ATENUADOS** [2, 3]

[1] En pacientes en tratamiento con gammaglobulinas sustitutivas, se recomienda administrarlas coincidiendo con el valle de inmunoglobulinas. No existen recomendaciones robustas de cuando administrar las vacunas. Las vacunas inactivadas no suelen tener interacción con la administración de inmunoglobulinas.

[2] Se valorará individualmente en cada paciente y se considera que son seguras si CD4+$\geq$ 500 células/mcl, CD8+$\geq$ 200células/mcl y función linfoproliferativa normal. Estos valores se deben adaptar a la edad del paciente. Se puede empezar primero con la vacuna de la varicela y luego continuar con la triple vírica.

(3) Incluye triple vírica (Sarampión, Rubeola, Parotiditis), varicela, fiebre amarilla, rotavirus, herpes Zóster atenuada, BCG, fiebre tifoidea oral.

Vacunación de los convivientes

Se recomienda que los convivientes de estos pacientes reciban la vacunación antigripal anual. La mayoría de vacunas atenuadas no están contraindicadas en estos convivientes, a excepción de la vacuna de la poliomielitis y la tifoidea orales. Si se vacuna al conviviente con la vacuna del rotavirus, debe evitarse el contacto del paciente con AT con material fecal (cambio de pañal, en caso de diarrea…) durante 4 semanas. Si aparece una erupción vacunal tras la vacunación frente a VVZ, el conviviente debe aislarse hasta resolución.

También se recomienda que los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes reciban anualmente la vacuna antigripal y se confirme su seropositividad a sarampión y varicela.

Terapias en desarrollo

En la actualidad están activos diversos ensayos clínicos de terapia génica y otras opciones terapéuticas paliativas quedando pendiente los resultados. Los resultados actuales del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con AT no permite recomendarlo como un tratamiento estándar.

4.3. SEGUIMIENTO DE LA A-T

La A-T es una enfermedad compleja que puede asociar múltiples manifestaciones clínicas: neurológicas, infecciosas, inmunológicas, neoplásicas, respiratorias, entre otras. Por ello, los pacientes con esta patología requieren seguimiento periódico por **múltiples especialistas**. Por otro lado, por su carácter crónico y potencialmente grave, el **soporte psicológico** es imprescindible para acompañar tanto al paciente como a su familia. Asimismo, la **valoración genética** es un pilar esencial tanto para el proceso diagnóstico como para establecer el riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores y realizar el seguimiento de portadores en la familia con el objetivo de prevenir y detectar precozmente posibles complicaciones.
Por todo ello, el seguimiento de estos pacientes debe realizarse en un **centro de referencia con experiencia y capacidad para incluir y coordinar todos los cuidados que puedan requerir a lo largo de la enfermedad**.

También estaría recomendado que estos pacientes pudiesen llevar consigo un informe por si consultan en un servicio de urgencias para remarcar la importancia de evitar radiación innecesaria e iniciar antibioterapia precoz en caso de que presente una infección respiratoria.

En la **tabla 2** se propone un esquema de las visitas y pruebas a realizar en el seguimiento de los pacientes.

Tabla 2. Seguimiento del paciente pediátrico con A-T			
Seguimiento	**Evaluación clínica**	**Exploraciones complementarias**	**Comentarios**
Neurológico	**Evaluación clínica** cada 6 meses **Cuantificación anual de la alteración neurológica** mediante escalas validadas (ATNEST, SARA y/o ICARS) **Valoración por Rehabilitación Infantil (incluida Foniatría y Logopedia)** cada 6-12 meses.	El nivel de proteína medida por Western Blot y el nivel de actividad quinasa se relaciona con la velocidad de progresión de la enfermedad y pueden considerarse al diagnóstico de la enfermedad.	- Generalmente **no son necesarias otras pruebas complementarias una vez establecido el diagnóstico**, pero se deben adecuar según los síntomas de cada paciente. - Según la afectación motora y cognitiva, se pueden ensayar diferentes **tratamientos paliativos** orientados al control de los síntomas (distonía, corea, parkinsonismo, mioclono, temblor o trastornos oculo-motores). - La fisioterapia, los dispositivos técnicos y la coordinación con el equipo escolar son vitales para la evolución.
Inmunológico	**Evaluación clínica + peso y talla** cada 3-6 meses. + Estudio genético de los **progenitores (*)**	**Entre 0 y 2 años** **Inmunoglobulinas** plasmáticas anuales (IgA, IgG, IgM, IgE) + **Inmunofenotipo básico TBNK** anual + **Función linfoproliferativa** con PHA al inicio y en caso de patologías sugestivas de defecto T tipo infecciones víricas diseminadas y/o crónicas, PJP) (se puede valorar CD69+ en su defecto).	- Las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas se determinarán cada 3-6 meses si el paciente se encuentra en tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas. - Se valorará la posibilidad de realizar un estudio del reordenamiento del TCR e IGH en los casos en los que en el fenotipo básico genere dudas sobre la existencia de un posible proceso clonal.

		Entre 2 y 4 años **Inmunoglobulinas** plasmáticas anuales (IgA, IgG, IgM, IgE) + **Inmunofenotipo básico TBNK anual** (y valorar individualmente fenotipo B avanzado y RO/RA anual) + **Respuesta vacunal completa** (incluyendo tétanos, *Hib*, Pn23v y *S. typhi*) **A partir de los 4 años** **Inmunoglobulinas** plasmáticas anuales (IgA, IgG, IgM, IgE) + **Valorar subclases IgG** anuales + **Inmunofenotipo básico TBNK anual** (y valorar individualmente fenotipo B avanzado y RO/RA anual) + **Respuesta vacunal completa** (incluyendo tétanos, *Hib*, Pn23v y *S. typhi*) *si no realizada anteriormente*	
Neumológico	**Evaluación clínica** cada 6 meses.	**Espirometría forzada** cada 6 meses (edad >4 años) y **pletismografía** anual (edad >8 años) incluyendo DLCO (para descartar fibrosis pulmonar, cuyo tratamiento precoz con corticoides mejora el pronóstico).	- Considerar **polisomnografía** en pacientes con sospecha clínica de trastorno de apnea-hipopnea del sueño, deterioro rápido de la función pulmonar o escoliosis precoz o significativa. Debe sospecharse trastorno de

		RM pulmonar al diagnóstico. **Seguimiento por RM pulmonar** cada **4-5 años** si no existe patología pulmonar en el primer control y cada **2 años** si existe patología pulmonar. *En caso de necesidad de sedación se valorará la posibilidad de espaciar los controles según la clínica del paciente.* **Cultivo de muestras respiratorias** (esputo o frotis faríngeo) en exacerbaciones respiratorias.	hipoventilación durante el sueño si la FVC < 60%. - En pacientes adolescentes con dificultad para realizar pruebas de función pulmonar, valorar controles de **gasometría capilar (o CO2 transcutáneo) y registros de pulsioximetría nocturna** de forma periódica. También pueden usarse mediciones de pico flujo de tos (PFT), pico inspiratorio máximo (PIM) y pico espiratorio máximo (PEM) ya que son más fáciles de obtener que la espirometría. - Considerar valoración por **Rehabilitación Cardio-Respiratoria** (fisioterapia respiratoria y dispositivos de asistencia para la tos) y **Logopedia-Foniatría** (evaluar deglución) de forma precoz.
Soporte Nutricional	**Evaluación clínica** anual. Valoración precoz de gastrostomía.		- Las evaluaciones video-fluoroscópicas deberían reducirse al máximo o evitarse con la intención de reducir la exposición a radiación. - Considerar medidas farmacológicas para la falta de control de la salivación excesiva.
Endocrinológico (**)	**Evaluación** anual de **talla, peso y velocidad de crecimiento y del estado madurativo** (Tanner)	**Hb1Ac** y glucosa en ayunas anual (> 12 años),	- **TTOG/GCM** a determinar por parte de Endocrinología Pediátrica.

Enfermera clínica de inmunología	Primera visita y seguimiento conjunto con Inmunología	Valoración integral enfermería, evaluación socio-familiar, evaluación de la calidad de vida, educación en medidas higiénico-preventivas y valoración adherencia terapéutica.	
Apoyo psicológico a la familia y al paciente	Primera visita y seguimiento según valoración (ver apartado específico).		
Hemato-Oncológico	**Evaluación clínica** anual.	**Hemograma y LDH** anuales. **Ecografía abdominal** anual o si signos de proliferación (>10 años). Si alteración derivar Oncología Pediátrica.	- Valorar detección precoz de tumores sólidos (derivación a partir de los 18 años UARPC).
Oncología Médica – Unidad de Alto Riesgo Cáncer (UARPC) + Genética Clínica (visita conjunta)	**Evaluación clínica y asesoramiento genético** inicial con el paciente y sus padres, así como con el resto de familiares (*).	Detección precoz de tumores sólidos según riesgo y utilidad clínica (según guías nacionales/internacionales de referencia y decisión de comité multidisciplinar).	Indicaciones para remitir a los pacientes y hacer consultas: remitir a CEX ONCOLOGIA MËDICA y pedir **-Consell genétic (Metge/Sala = Oncogenética Pediátrica)** para asesoramiento reproductivo y asesoramiento de la enfermedad -**Primera visita (Metge/Sala = Dra Judith Balmaña**) para asesoramiento a los padres por la condición de heterocigosis y estudio de familiares -**Consulta a distancia sin paciente (Metge/Sala=interconsultas oncogenética)** para consulta de un caso concreto o dudas de derivación

(*) El propósito del estudio genético de los familiares puede ser:

1. Consejo reproductivo: se estudiará a los padres y aquellos familiares adultos que por motivos justificables (parejas consanguíneas, etc.) puedan tener un riesgo de recurrencia
2. Estudio de la patogenicidad de las mutaciones: se planteará un estudio ampliado de la familia; incluido portadores sanos.
3. Estudio de familiares con sintomatología neurológica sin diagnóstico compatible con AT
4. Consejo de salud en relación con la predisposición a tumores: se individualizará según criterio de la UARPC tras evaluación presencial o telemática de los padres.

(**) Se remitirán a Endocrinología pediátrica si:

- Hb1Ac **o glucosa en ayunas** alterada,
- Estancamiento de peso y talla o percentiles muy disminuidos (**talla inferior a -1.5 DE)**
- A todos los pacientes a los 9 años en caso de las niñas y a los 10 años en el caso de los niños para evaluar la posibilidad de retraso puberal.

4.4. SEGUIMIENTO PSICOLÓGICO

El soporte psicológico debe enfocarse bajo una perspectiva de doble vía asistencial, dirigida a referentes paternos y paciente pediátrico.

Los aspectos a considerar en cuanto a la comunicación del diagnóstico a los progenitores, dada la facilitación que suponen ante el primer impacto emocional, son: la agilización de los resultados, asegurando su fiabilidad; y la comunicación del mismo por parte de personal experto y en formato presencial.

En los casos de cribado postnatal o de pronta detección, debemos considerar la transmisión de **implicaciones positivas de un diagnóstico temprano**, que se refieren a la mayor posibilidad de acceso a una atención clínica optimizada y a la capacidad de acción orientativa de tipo multidisciplinar y pre-sintomática.

Ante los casos de detección tardía, podemos trasladar la importancia de la desaparición de la incertidumbre y el refuerzo que supone el sentimiento identificado y compartido, que con el trabajo en unión, podrá derivar en un plan de acción más definido y supondrá el inicio del proceso de aceptación de la enfermedad.

En estos casos, el paciente pediátrico formará parte de un proceso de comunicación diagnóstica conjunta con el terapeuta que se asignará al caso, de forma que se evalúe previamente el alcance de la información a recibir, asegurando que sea capaz de comprender y gestionar emocional y cognitivamente las implicaciones derivadas del conocimiento de su afectación.

4.5. ASESORAMIENTO GENÉTICO Y FAMILIAR

Ya sea ante la sospecha clínica o bien cuando exista la confirmación genética, los pacientes y sus padres inicialmente deben ser derivados a la consulta de UARPC (en esta visita también se encuentra el experto en genética clínica) con los siguientes objetivos:

- **Valorar las mutaciones encontradas.** Algunas de las variantes específicas producen formas no clásicas de A-T con un espectro clínico y un pronóstico distinto a las formas clásicas por lo que requieren un abordaje y un manejo específico.

Si la validesa d'aquest document un cop imprès. La versió vigent està disponible en format electrònic al servidor.

- **Asesorar a los padres sobre el riesgo de recurrencia en caso de nueva gestación.** Explicar y aclarar las diferentes opciones reproductivas, sus ventajas y sus desventajas.
- **Adecuar las medidas de prevención y detección precoz de portadores.**
- **Asesorar a ambos progenitores y a otros familiares que puedan ser portadores heterocigotos respecto al mayor riesgo de cáncer.** Aclarar que dicho riesgo depende del tipo de mutación, pero también de muchos otros factores (ambientales, familiares…).

En general, se aconseja valoración por la UARPC de todos los portadores heterocigotos, **independientemente de la mutación**.

Los casos de AT detectados en la edad adulta serán remitidos al Servicio de Inmunología y al resto de servicios implicados en nuestro centro.

4.6. TRANSICIÓN A ADULTOS

Ver apartado 4.7 Protocol de transición.

El Área de Genética Clínica y Molecular y la UARPC ofrecen asistencia en todos los periodos de la vida (desde periodo prenatal hasta la vida adulta) por lo que no requieren transición a una unidad específica de adultos.

4.7. PROTOCOLOS RELACIONADOS

Protocolo de transición del paciente pediátrico con una inmunodeficiencia primaria desde pediatría a la unidad de adultos (www.upiip.com) (*)
Vacunación en inmunodeficiencias primarias (www.upiip.com)

5. BIBLIOGRAFIA

1. Stray-pedersen A, Borresen-dale AL, Paus E, Lindman CR. Original article Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia – telangiectasia. 2007; 11:375–80. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.04.001.
2. Renaud M, Tranchant C, Koenig M, Anheim M. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias With Elevated alpha-Fetoprotein: Uncommon Diseases, Common Biomarker. Mov Disord. 2020;1–12.
3. Gatti R, Perlman S. Ataxia-Telangiectasia. 1999 Mar 19 [Updated 2016 Oct 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon Ra, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/
4. Takashima T, Okamura M, Yeh T wen, Okano T, Yamashita M, Tanaka K, et al. Multicolor Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol. Journal of Clinical Immunology; 2017;37(5):486–95. DOI 10.1007/s10875-017-0405-7.
5. Blom M, Schoenaker MHD, Hulst M, de Vries MC, Weemaes CMR, Willemsen MAAP, et al. Dilemma of Reporting Incidental Findings in Newborn Screening Programs for SCID: Parents' Perspective on Ataxia Telangiectasia. Front Immunol. 2019;10(November):1–11. doi: 10.3389/fimmu.2019.02438
6. Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, Abolhassani H, Yazdani R, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. Taylor & Francis; 2020;0(0). Available from: https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1810570
7. Van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, Merkus PJFM, van Deuren M, de Groot IJM, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. Dev Med Child Neurol. 2017;59(7):680–9. doi: 10.1111/dmcn.13424
8. Bhatt JM, Bush A, van Gerven M, Nissenkorn A, Renke M, Yarlett L, et al. ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of ataxia telangiectasia. Eur Respir Rev [Internet]. 2015;24(138):565–81. Available from: http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0066-2015

9. Davies EG. Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia. Expert Rev Clin Immunol. 2009;5(5):565–75. Doi: 10.1586/eci.09.35
10. Kuruvilla M, De la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. Elsevier Inc; 2013;1(6):573–82. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.013
11. El Boustany P, Gachelin E, Colomban C, et al. A review of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children with a focus on the role of long- term treatment with macrolides. Pediatric Pulmonology. 2019;1–10. https://doi.org/10.1002/ppul.24252
12. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: A review. Orphanet J Rare Dis [Internet]. Orphanet Journal of Rare Diseases; 2016;11(1):1–21. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7
13. Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, Lahad A, Sarouk I, Modan-Moses D. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: Findings from a national cohort. Pediatr Res. 2016;79(6):889–94. doi:10.1038/pr.2016.19
14. Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, Scott HS, Cunniff C, Bourdeaut F, et al. Recommendations for childhood cancer screening and surveillance in DNA repair disorders. Clin Cancer Res. 2017;23(11):e23–31.
15. Krauthammer A, Lahad A, Goldberg L, Sarouk I, Weiss B, Somech R, et al. Elevated IgM levels as a marker for a unique phenotype in patients with Ataxia telangiectasia. BMC Pediatr **18,** 185 (2018).
16. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois d'Enghien 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. J Clin Oncol. 2015 Jan 10;33(2):202-8.
17. Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Mendez-Echevarria A, Allende LM, Alsina L, Bravo García-Morato M, et al. Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Nov-Dec;8(10):3342-3347. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.008. PMID: 33161963.