Rev. Cub. Pediat. 39: 521-538, Sept.-Oct. 1967

HOSPITAL INFANTIL "SAN JUAN DE DIOS", DE CAMAGUEY

Ataxia-telangiectasia

I.-Reporte de 4 casos en una familia aparentemente sin consanguinidad

Por los Dres.:

MANUEL AMADOR,(*) MARÍA ELINA MOLINA(**)
Y GERARDO DE LA LLERA(***)

INTRODUCCION

Esta afección fue descrita por primera vez por *Mme. Louis Bar* en 1941,[16] quién le llamó "Ataxia cerebelosa lentamente progresiva con telangiectasias oculocutáneas simétricas". *Wells* y *Shy*, en 1957[42] reportaron 2 hermanos con una enfermedad neurológica progresiva a la cual llamaron "Coreo-atetosis progresiva familiar con telangiectasia cutánea", ya que en sus dos pacientes predominó la coreatetosis sobre la ataxia. El tercer reporte fue hecho por *Biemond*[3] en el propio año, quien logró hacer el estudio anatomopatológico de 2 casos, y en 1958, *Centerwall* y *Miller*[7] reunieron 20 casos de entre 12 familias, aportando ellos mismos otros 2 nuevos a la literatura. En ese propio año, *Boder* y *Sedgwick*[6] describieron 8 nuevos casos e hicieron un reporte de necropsia, dando una detallada y completa descripción de la enfermedad.

Desde entonces, hasta 1966 habían sido reportados en la literatura mundial aproximadamente unos 125 casos,[26] habiéndose dado pasos decisivos en el estudio de la afección y en la interpretación de sus síntomas que comprende, no sólo el cuadro clínico, sino las peculiaridades inmunológicas que hacen que esta entidad sea de particular interés.

La sintomatología neurológica y cutáneomucosa ha sido objeto de amplio estudio, y son los hechos más sobresalientes de la afección y por tanto los que primero llamaron la atención.[6,8,11,19,22,28,31,34,36]

Sin embargo, desde el inicio llamó la atención la fuerte tendencia de estos pacientes a hacer infecciones severas, en particular del tractus respiratorio,[5,12] lo cual culminó en la observación de *Thieffry*[40] que describió la ausencia de inmunoglobulina A en 4 de 7 pacientes estudiados por él, hecho que ha sido confirmado por los estudios de distintos autores.[4,10,17,18,27,28,32,36,43] Esto adquiere particular significación si tenemos en cuenta que es precisamente la Ig-A la inmunoglobulina sérica que normalmente predomina en las secreciones del tractus respiratorio,[2,4,30,41] y que después de una infección respiratoria supe-

(*) Pediatra Especialista de Primer Grado. Instructor del Departamento de Pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad de la Habana, en el Hospital Provincial "William Soler", Ave. San Francisco 10,112, Reparto Altahabana, Habana 8, Cuba.

(**) Pediatra del Servicio de Neumología del Hospital Infantil "San Juan de Dios", Camagüey, Cuba.

(***) Profesor Auxiliar del Departamento de Cirugía de la Escuela de Medicina de la Universidad de la Habana, en el Hospital Clínico Quirúrgico "Joaquín Albarrán", Calle 26 y Vía Blanca, Cerro, Habana, Cuba.

rior, se encuentra actividad neutralizante en las Ig-A e Ig-G de las secreciones nasales.[3]

Estas alteraciones inmunológicas llevaron de la mano a profundizar más en este aspecto, observándose las anomalías de la estructura y función de los órganos linfoides de estos pacientes,[27,28,32] y su anormal y tardío rechazo a los injertos homólogos de piel,[9,20,28] concentrándose la atención especialmente en el timo, de cuya influencia depende la inmunidad tisular,[1,20,23] llegando a encontrarse una analogía estrecha entre el cuadro inmunológico que muestran los pacientes de ataxia-telangiectasia y el de ciertos animales de experimentación timectomizados en el período neonatal,[2,12,17,19,20, 22,26,33] lo cual se refuerza al comprobarse en la mayoría de los fallecidos autopsiados la ausencia o una marcada hipoplasia del timo.[27,28]

También, asociada a estas anomalías del sistema inmunitario, se ha observado una alta incidencia de afecciones tumorales malignas en estos pacientes,[24,26,28, 29,35] que se elevó hasta 1966 a 10 de entre 125 casos de A-T reportados.[26]

Otro interesante aspecto de la afección es su carácter familiar. Hoy no hay duda que presenta un carácter hereditario recesivo autosómico simple,[10,27,28,34,37,38] o sea que el afectado es el homocigote resultado de la unión de dos heterocigotes, habiéndose descrito algunos elementos que pueden considerarse rasgos heterocigóticos, como son los antecedentes de convulsiones, el retraso mental, las manchas cafe con leche y depigmentadas, las telangiectasias mucocutáneas, el déficit de Ig-A y el pobre desarrollo de anticuerpos frente a determinados antígenos,[27,36,37,38] muchas de las cuales son comunes a las llamadas facomatosis, lo que ha hecho que muchos autores incluyan esta afección dentro de este grupo de síndromes neurocutáneos.[6,16,39]

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 4 hermanos afectos del síndrome ataxia-telangiectasia (A-T) en el Servicio de Neumología del Hospital Provincial Infantil "San Juan de Dios", de Camagüey.

Dos de ellos ingresaron espontáneamente por infección respiratoria y los otros dos a instancias nuestras, una vez hecho el diagnóstico con el fin de realizar su estudio completo.

Se realizó un estudio clínico completo, además de una serie de investigaciones complementarias. En la primera parte de este reporte detallaremos los hallazgos clínicos, hematológicos, radiológicos, dermatológicos y electroencefalográficos, quedando el estudio inmunológico y bioquímico para la segunda parte.

Además ambos trabajos son complementados por el estudio de otros 18 miembros de la familia incluyendo los padres, tíos, abuelos y hermanos de los pacientes.

REPORTE DE CASOS

Caso 1:

Agustín, P., quinto hermano de un total de 10, masculino, mestizo de 10 11/12 años de edad, procedente de Jucaral, Nuevitas, que ingresa por neumonía. Fue el primer caso estudiado y el que motivó el estudio de toda su familia.

Un mes antes de su ingreso tuvo varicela, la cual fue particularmente severa. A su ingreso se comprobó que presentaba un síndrome de condensación a bronquio ocluído (atelectasia) con adenopatías hiliares, lo que unido a un Combe positivo y la no respuesta al tratamiento convencional planteó el diagnóstico presuntivo de tuberculosis de primoinfección complicada.

Su desarrollo sicomotor fue normal, inclusive dijo sus primeras palabras a los 11 meses. Siempre padeció de

catarros frecuentes y secreción nasal purulenta.

A los tres años comenzaron a notarle dificultad creciente a la marcha. A los 6 años tuvo sarampión complicado con neumonía, por lo que fue ingresado en el Hospital de Nuevitas. Por esa misma época, la dificultad a la marcha se acentuó en tal grado que prácticamente era imposible sin ayuda. También por ese tiempo le notaron la telangiectasia ocular, comenzando algo después a aparecer el temblor, la incoordinación y los movimientos oculares anormales; así como trastornos para la articulación de la palabra.

Se babea desde los tres años. La madre insiste en que no babeaba como normalmente hacen los lactantes a mediados de su primer año de vida, por lo que el babeo fue un hecho llamativo en la evolución del paciente.

Al examen físico mostraba:

Déficit pondo-estatural:

Peso: de 30 Kg. (10 percentil para 11 años).

Talla: de 119 cm. (10 percentil para 7 6/12 años).

Perímetro cefálico: 52 cm.

Perímetro torácico: 58 cm.

Lesiones cutáneomucosas:

Cicatrices múltiples de varicela infectada.

Lesiones verrucosas de consistencia dura, diseminadas por toda la piel, particularmente en manos, antebrazos y pies. Piel áspera y reseca (Fig. 1-C).

Dos manchas café con leche en pierna izquierda.

No áreas depigmentadas ni telangiectasias cutáneas.

Faneras:

Mechón de pelo más claro en región frontal.

Hipertricosis de extremidades inferiores (Fig. 1-D).

Manifestaciones oculares:

Telangiectasia bilateral de conjuntiva bulbar (Fig. 5-A).

Nistagmus lateral, vertical y de fijación.

Parálisis del VI par, bilateral.

Mirada peculiar (ojo en blanco) (Fig. 1-A).

Sistema hemolinfopoyético: Normal.

Manifestaciones respiratorias:

Secreción nasal purulenta bilateral.

Otoscopia negativa.

Síndrome atelectásico en base izquierda.

Alteraciones de la palabra:

Voz: Lenta, disártrica, escandida, de baja intensidad y tonalidad.

Manifestaciones neurológicas:

Facies inexpresiva. Actitud estática.

Retraso mental severo, acentuado por por el déficit motor. C. I.: 30%.

Babeo continuo.

Imposibilidad para mantenerse de pie y caminar.

Temblor espontáneo que se acentúa con el movimiento.

Movimientos coreoatetósicos de miembros superiores.

Hipotonía muscular generalizada. Hiporreflexia osteotendinosa generalizada con arreflexia patelar y aquiliana.

Sensibilidad superficial normal.

Caso 2:

Antolín, P., de 8 6/12 años de edad, masculino, hermano menor del anterior, el siguiente en orden cronológico, de igual procedencia. Ingresa para su estudio por presentar sintomatología similar al precedente. La madre refiere que el niño no padece de catarros ni de secreción nasal pero sí insiste en el hecho de que a los 5 años tuvo sarampión que tuvo un curso severo y cursó con fiebre elevada y varicela a los 7 años, que revistió caracteres de particular severidad.

Su desarrollo sicomotor fue normal diciendo las primeras sílabas a los 8 meses. A los tres años notó el babeo similar al de su hermano que también estuvo ausente de lactante. A los 4 años comenzó a presentar dificultad a la marcha y a los 5 comenzó a supurarle el oído izquierdo hecho que se ha mantenido hasta el presente. A los 6 años la marcha estaba comprometida seriamente, apareciendo trastornos de la palabra.

A los 7 años, incoordinación de miembros superiores, telangiectasia ocular y trastornos oculares motores.

Al examen mostraba:

Déficit pondoestatural:

Peso: de 25 kg. (entre 10 y 25 percentil de 8 6/12 años).

Talla: de 114 cm. (3 percentil de 7 años).

Perímetro cefálico: de 52 cm.

Perímetro torácico: de 58 cm.

También en este paciente se presentaron las cicatrices y lesiones verrucosas de aspecto y distribución similares a las del caso anterior. En éste, sin embargo, se apreciaron telangiectasias evidentes del velo del paladar y seis manchas café con leche en cara y tronco.

También se constató la existencia de hipertricosis en miembros inferiores.

La telangiectasia conjuntival bilateral (Fig. 5-B) y la parálisis del VI par estuvieron presentes, así como la mirada peculiar, "en blanco" (Fig. 1-B) presentando movimientos nistagmoides laterales, verticales y de fijación. El fondo de ojo fue normal. En este caso había alteraciones del sistema hemolinfopoyético, habiendo hipoplasia del anillo de Waldeyer, con amígdalas muy pequeñas y ganglios periféricos minúsculos.

La otoscopia mostró una otitis media crónica bilateral, con perforación timpánica con secreción seropurulenta del lado izquierdo y retracción timpánica con saliencia del mango del martillo del derecho.

Las manifestaciones neurológicas fueron similares, aunque menos ostensibles. La estación de pie era posible con dificultad y la marcha era muy difícil con gran apertura de la base de sustentación (Fig. 2). La actitud y la facies eran las clásicas (Fig. 1-B) y el déficit mental era algo menos acusado. El C. I. fue de 43%. También aquí había temblor intencional, pero no se apreciaban movimientos coreoatetósicos espontáneos.

Había además, hipotonía e hiporreflexia osteotendinosa generalizadas.

La voz tenía los mismos caracteres del caso anterior.

Caso 3:

Marina, P., femenina, octava en orden cronológico, de 5 3/12 años de edad, de igual procedencia. Tiene varios ingresos anteriores (a los 11 meses, 2 y 3 años) siempre por bronconeumonía. El tercer ingreso fue por una bronconeumonía postsarampionosa. A los 4 años ingresa de nuevo por parasitismo y en el propio Hospital desarrolla una bronconeumonía a estafilococo. Dos meses después de ser

dada de alta reingresa con anemia, manisfestaciones respiratorias, otitis y piodermitis. En el curso de este último ingreso hace una varicela severísima que se infecta secundariamente, haciendo a punto de partida de su piodermitis una bronconeumonía estafilocóccica que sigue una evolución tórpida, manteniendo lesiones casi estáticas localizadas en base derecha.

Es precisamente durante su estadía en el Hospital que comenzamos a detectar la ataxia (a los 4 11/12 años), por lo cual se decide estudiarla más ampliamente. Dieciséis días más tarde hace una hepatitis viral que sigue un curso muy severo, llevándola a un coma hepático, con ictero intenso y ascitis. Es probable que se tratase de una hepatitis sérica postransfusional. Se impuso tratamiento superando el cuadro, cediendo el ictero, la ascitis y la toma del sensorio. Mejora gradualmente en un mes, pero mantiene las manifestaciones localizadas en base del hemitórax derecho, secreción nasal purulenta y ótica bilateral.

Su desarrollo sicomotor fue normal diciendo las primeras sílabas a los 8 meses. Desde lactante padeció de catarros frecuentes.

La ataxia no fue recogida hasta su último ingreso (4 11/12 años).

El examen físico mostraba:

Déficit pondoestatural:

Peso: de 15 Kg. (entre 3 y 10 percentil para 5 años).

Talla: de 95 cm. (3 percentil para 4 años).

Perímetro cefálico: 49 cm. (microcefalia).

Perímetro torácico: 53 cm.

En piel, se presentaron las inevitables cicatrices de impétigo y varicela, 4 manchas depigmentadas, 2 en tronco y 2 en brazo izquierdo y una mancha café con leche en el abdomen. En esta paciente, no sólo se apreciaba, telangiectasias del velo, sino también en ambas mejillas, en forma de ala de mariposa. También había hipertricosis de miembros inferiores y cara (Fig 3-A).

Las telangiectasias oculares estaban presentes (Fig. 5-C), pero no había parálisis motoras y el fondo de ojo era normal. La mirada era la peculiar ya descrita habiendo además movimientos nistagmoides de fijación. El fondo de ojo era normal.

Las amígdalas eran de tamaño normal, pero los ganglios periféricos eran muy pequeños.

Se apreciaba secreción nasal purulenta bilateral y secreción purulenta por el oído derecho. La otoscopia arrojó una otitis crónica activa, con perforación marginal del tímpano y enrojecimiento del mango del martillo derecho y perforación epitimpánica a nivel de la membrana de Shrapnell izquierda.

Se auscultaron estertores húmedos en base derecha.

Se palpaba una hepatomegalia de 4 cm.

En el examen neurológico resaltaba la exageración de la actitud estática que revestía caracteres de verdadera catatonia. El negativismo a cooperar impidió su adecuada valoración desde el punto de vista mental ya que la niña era capaz de permanecer un tiempo indefinido casi inmóvil sin manifestar ninguna emoción frente al observador, con una mirada inexpresiva y sin articular palabra. Esta paciente prácticamente no habla, lo que impide también valorar adecuadamente las alteraciones de la palabra.

Este caso no presentaba babeo, ni movimientos extrapiramidales espontáneos

y sólo se apreciaba ligero temblor intencional. Había una ataxia cerebelosa, con apertura de la base de sustentación. El tono muscular y los reflejos osteotendinosos eran normales.

Caso 4:

Denis, P., masculino, noveno en orden cronológico, de 2 11/12 años de edad. Ingresó en el Hospital Infantil a los 2 años por varicela. Esta afección, como en sus hermanos fue de gran severidad. Durante su convalecencia hizo una diarrea infecciosa que se complicó con una bronconeumonía bacteriana. Tres meses más tarde estaba recuperado, persistiendo solamente una secreción purulenta nasal bilateral.

Se traslada a nuestro Servicio para su estudio completo, ya que dos de sus hermanos presentaban síndrome A-T.

Su desarrollo sicomotor fue normal hasta los 23 meses en que comienzan a notar que se cae con frecuencia, a pesar de que caminaba desde los 11 meses y a los 2 años 10 meses ya la ataxia era evidente desarrollándose durante su estadía en el Hospital.

Desde esa misma fecha se habea, cosa que según la madre no hacía de lactante. También articula las palabras con dificultad, "peor que antes" según su familia y también desde entonces le notan las telangiectasias.

Al examen:

Discreto déficit pondoestatural:

Peso de 13 Kg. (10 percentil para 3 años).

Talla de 85 cm. (25 percentil para 2 años).

Perímetro cefálico: 49.5 cm.

Perímetro torácico: 49 cm.

La piel de este paciente se presentaba con iguales caracteres a los anteriores (Fig. 4-B). Había además lesiones activas de piodermitis en diversos estadios evolutivos. La piel era áspera y reseca con telangiectasias en alas de mariposa en las mejillas. El pelo era normal.

En los ojos solamente había la telangiectasia y la tendencia a mirar en blanco, no apreciándose alteraciones motoras (Fig. 5-D).

No se apreciaban formaciones amigdalinas, ni otras formaciones linfoides en orofaringe, pero sin embargo, eran evidentes, y hasta algo aumentados los ganglios periféricos.

La otoscopia fue negativa. Se apreciaba secreción nasal purulenta. Hepatomegalia de 3 cm.

En sistema nervioso, la actitud y facies peculiar. Déficit mental medio: C. I. de 66%. Babeo. Marcha atáxica, con apertura de base de sustentación. No temblor ni movimientos coreoatetósicos. Reflectividad normal. No habla.

Investigaciones complementarias:

La síntesis de los hallazgos hematológicos aparecen en los cuadros Nos. 1, 1A, y 1B. Los hallazgos radiológicos están sumarizados en el Cuadro núm. 2.

Fig. 1-A (Agustín) *Fig. 1-B (Carolina)*

En estas fotos pueden apreciarse la facies inexpresiva y la peculiar mirada hacia arriba de los dos pacientes mayores afectos del síndrome de Ataxia-telangiectasia.

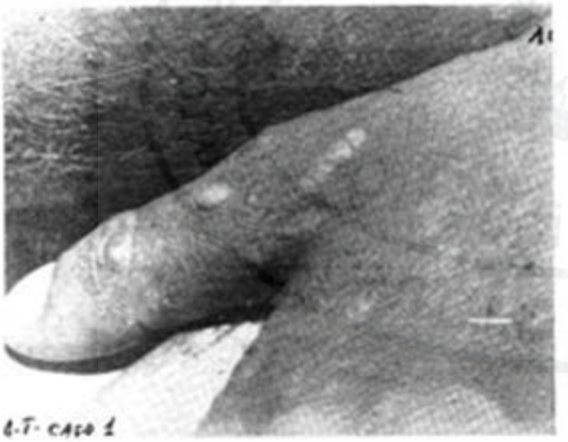


Fig. 1-C

Fig. 1-D

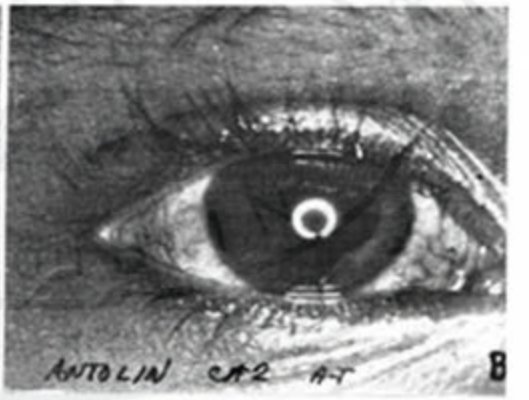
Figs. 1-C y 1-D. (Caso 1).—La primera, muestra en acercamiento, la piel áspera y cuarteada y las lesiones verrucosas en el dedo pulgar. Estas lesiones corresponden a una epidermodisplasia verruciforme generalizada. La Fig. 1-D muestra la hipertricosis en la pierna del caso 1, hecho también hallado en otros dos pacientes.

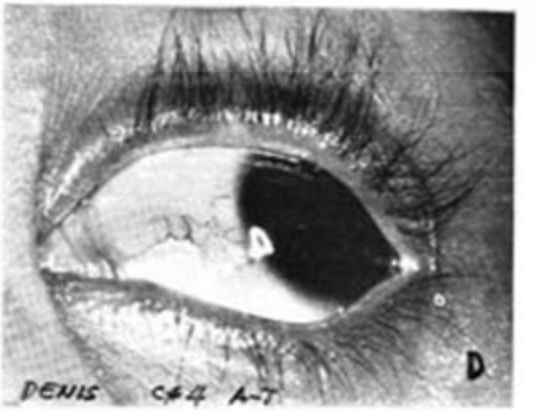
Fig. 2.—Obsérvese la marcha atáxica del caso No. 2 (Antolín). El paciente abre la base de sustentación para mantener la estabilidad. Obsérvese la peculiar mirada "en blanco".

Fig. 3-A (Marina).—Foto tomada en la convalecencia de su hepatitis. Puede apreciarse la telangiectasia de las mejillas y la hipertricosis de la cara.

Fig. 3-B.—Broncografía realizada a la paciente No. 3, portadora de A-T, donde se comprueba la existencia de bronquiectasias del lóbulo inferior derecho. La paciente mantiene sintomatología localizada en esa región.

Figs. 4-A y 4-B.—La composición fotográfica muestra, a la izquierda, la facies del caso No. 4 (Denis), en donde obviamente los signos son menos acusados. En la propia figura, y en la de la derecha pueden apreciarse las alteraciones de la piel y las múltiples cicatrices de varicela. Este paciente no mostró hipertricosis.





Figs. 5-A, B, C, D.—La composición fotográfica muestra las telangiectasias oculares de los 4 enfermos de ataxia-telangiectasia. Obsérvese como las mismas son más acentuadas en los pacientes de mayor edad.

CUADRO No. 1-A

ALGUNAS INVESTIGACIONES HEMATOLOGICAS EN 4 CASOS DE ATAXIA-TELANGIECTASIA

HEMOGRAMA:

Caso		1	2	3	4
Hemoglobina (gm. %)		10.2	8.8	7.8	9.6
Hematocrito (%)		35	32	23	34
Leucocitos (× mm³)		16000	13700	18200	11800
Linfocitos (× mm³)		8160	2192	2730	1906
Poli. Neutrófilos (× mm³)		7360	10960	15106	9086
Eosinófilos (× mm³)		480	548	364	708
Diferencial	Linfo %	51	16	15	17
	Neutrof. %	46	80	83	77
	Eos. %	3	4	2	6
	Mono. %	0	0	0	0
Relación Linfo/Poli		11/10	2/10	1.8/10	2.2/10
Plaquetas (mm³)		450000	270000	237000	380000

CUADRO No. 1-B

MEDULOGRAMAS

Caso 1:	Médula hipocelular. Integridad del sistema megacariopoyético. Integridad relativa del sistema eritropoyético. Depresión del sistema granulopoyético. Aumento del porcentaje de células reticulares y de núcleos desnudos.
Caso 2:	Integridad megacariopoyética. Hiperactividad eritropoyética con cambios megaloblásticos. Integridad granulopoyética con aumento del porcentaje de eosinófilos. Discreto aumento del porcentaje de células reticulares.
Caso 3:	Médula hipocelular. Integridad megacariopoyética y eritropoyética. Discreta desviación izquierda con aumento de porcentaje de eos.
Caso 4:	Integridad megacario y eritropoyética. Integridad granulopoyética con aumento del porcentaje de eos. Discreto aumento del % de células reticulares.

CUADRO No. 2

INVESTIGACIONES RADIOLOGICAS EN 4 CASOS DE ATAXIA-TELANGIECTASIA

Estudio RX	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Tórax	Atelectasia de lóbulo inferior izquierdo. Adenopatías hiliares izquierda. Timo no visible	Normal Timo no visible	Bronconeumonía de base derecha Timo no visible	Normal Timo no visible
Huesos largos	Normales	Normales	Normales	Normales
Edad ósea	Normal	Normal	Normal	Normal
Cráneo	Normal	Normal	Microcefalia discreta	Normal
Neumo-encefalo-grama	Normal	Normal	Atrofia cortical cerebral y cerebelosa	No realizado
Bronco-grafía	Compresión extrínseca de bronquio tronco izquierdo. Detención del contraste a ese nivel	No realizada	Bronquiectasias de lóbulo inferior derecho	Normal
Tomo-grafía (base izq.)	Atelectasia de L.I.I. Atracción del mediastino a la izquierda. Amputación de la imagen aérea de bronquio tronco izquierdo. Imágenes policíclicas de adenopatías parahiliares izquierdas	No realizado	No realizado	No realizado
Mastoides	Mastoiditis bilateral	Mastoiditis bilateral	Mastoiditis bilateral	No neumatización
Senos perinasales	Sinusitis maxilar	Sinusitis maxilar y etmoidal	Sinusitis maxilar y etmoidal	Sinusitis maxilar

CUADRO No. 3

INVESTIGACIONES COMPLEMENTARIAS EN 4 CASOS DE ATAXIA-TELANGIECTASIA

		Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Urea (mg. %)		32	28	37	25
Creatinina (mg. %)		1.1	0.9	0.8	0.8
Glicemia (mg. %)		95	90	84	93
Colesterol		235	226	217	190
L.C.R.	Células (mm³)	0	1	0	No realizado
	Glucosa (mg%)	45	42	44	
	Proteínas „	17	28	32	
	Pandy	Neg.	Neg.	Neg.	
Broncoscopia		Compresión extrínseca de bronquio tronco izquierdo	No	Bronquiectasias lóbulo inferior derecho	Normal
E.E.G.		Normal	Potencialidad epileptógena temporal izquierda media y anterior	Trazado lenirregular en región temporal derecho	Normal
Biopsia de piel		Epidermodisplasia verruciforme. No dilataciones vasculares	Epidermodisplasia verruciforme. No dilataciones vasculares	No útil para el diagnóstico	Epidermodisplasia verruciforme. No dilataciones vasculares

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M N
CNICM

CUADRO No. 4

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS CLINICOS FUNDAMENTALES EN 4 CASOS DE ATAXIA-TELANGIECTASIA

	Caso 1 Agustín	Caso 2 Antolín	Caso 3 Marina	Caso 4 Denis	Frecuencia
Inicio de ataxia	3 años	4 años	4 11/12 a.	2 10/12 a.	4/4
Inicio de telangiectasia	6 años	7 años	4 11/12 a.	23 meses	4/4
Retraso mental	si	si	si	si	4/4
Déficit ponderal	si	si	si	si	4/4
Déficit de talla	si	si	si	si	4/4
Babeo	si	si	no	si	3/4
Temblor intencional	si	si	si	no	3/4
Coreoatetosis	si	si	no	no	2/4
Alteraciones de la voz	si	si	si	si	4/4
Alteraciones de la mirada	si	si	si	si	4/4
Actitud estática	si	si	si	si	4/4
Mancha café con leche	si	si	si	no	3/4
Manchas depigmentadas	no	no	si	no	1/4
Telangiectasia cutánea-m	no	si	si	si	3/4
Hirsutismo	si	si	si	no	3/4
Hipoplasia amigdalina	no	si	si	si	3/4
Hiporreflexia osteotend.	si	si	si	no	3/4
Otitis media	no	si	si	si	3/4
Sinusitis	si	si	si	si	4/4
Bronquiectasia	no	?	si	no	1/3
Mastoiditis	si	si	si	no	3/4
Atrofia cortical	no	no	si	?	1/3
Leucocitosis	si	si	si	si	4/4
Linfopenia absoluta	no	si	no	si	2/4
Linfopenia relativa	no	si	si	si	3/4
Eosinofilia absoluta	si	si	si	si	4/4
Trombocitosis	si	no	no	no	1/4

En el Cuadro No. 3 aparecen otras investigaciones realizadas a estos pacientes, que incluyen química sanguínea, líquido cefalorraquídeo, broncoscopia, electroencefalograma y biopsia de piel, llevada a cabo precisamente en las lesiones verrucosas.

El resumen de los hallazgos fundamentales aparece en el Cuadro núm. 4.

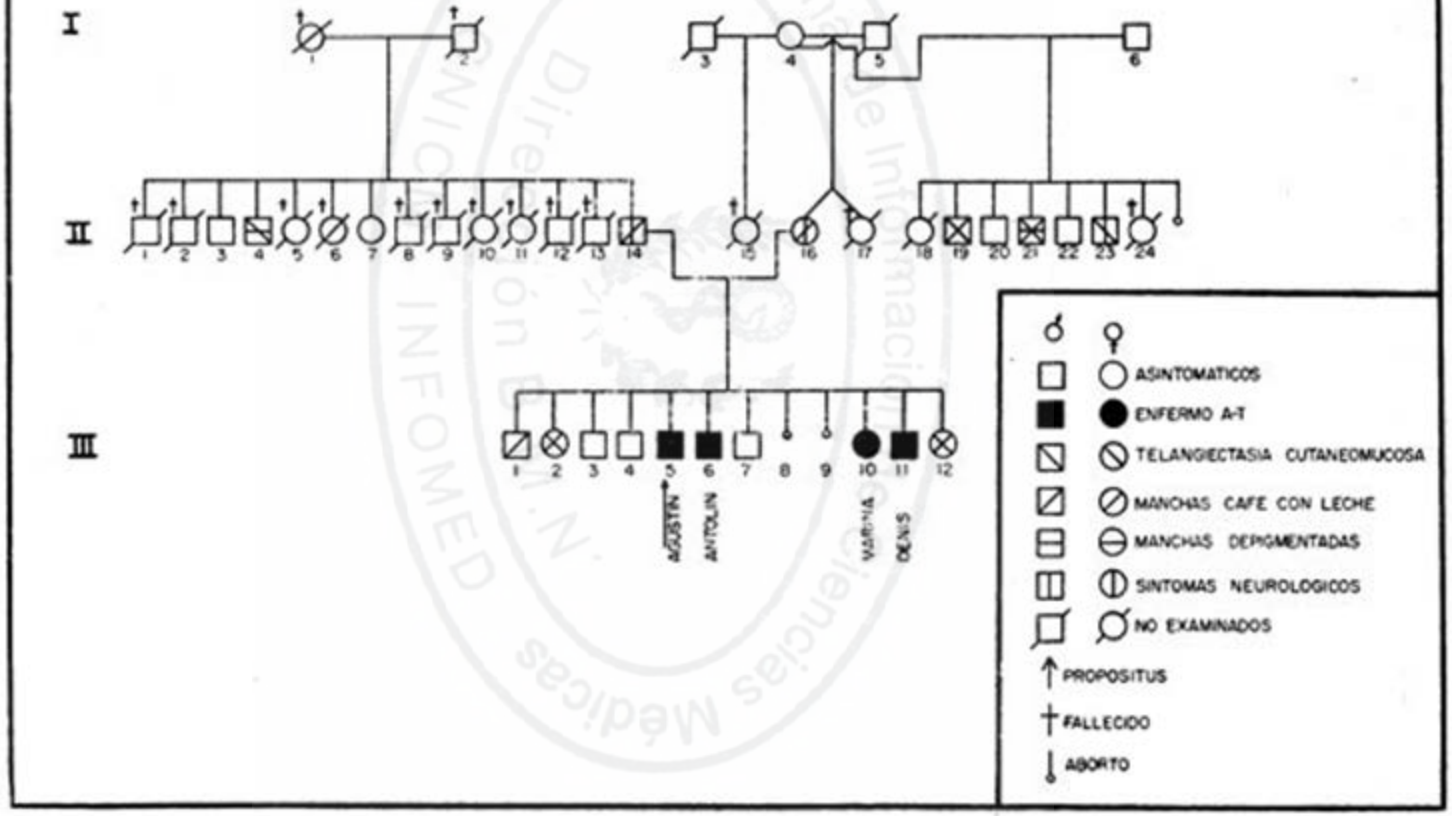
Estudio clínico de la familia afectada:

Se estudiaron clínicamente, además de los 4 niños enfermos, 6 hermanos y 12 ascendientes, 4 por vía paterna, (incluyendo el padre) y 8 por vía materna (incluyendo la madre, abuela y tercer esposo de la abuela) (Gráfica I).

Un gran número de ascendientes había fallecido, lo cual impidió hacer más

ATAXIA-TELANGIECTASIA: GENEALOGIA DE LAS FAMILIAS AFECTADAS: HALLAZGOS CLINICOS

GRAFICA I



CUADRO No. 5

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS CLINICOS EN 22 MIEMBROS DE LA FAMILIA PORTADORA DEL RASGO A-T.

Número de orden y edad(*)		HALLAZGOS
I– 4	48 años	Negativo
I– 6	52 „	Negativo
II– 3	65 „	Negativo
II– 4	64 „	Telangiectasia del velo del paladar. Tres manchas depigmentadas en tronco.
II– 7	55 „	Negativo
II–14	50 „	Déficit mental discreto. Cuatro manchas café con leche.
II–16	35 „	Déficit mental discreto. Tres manchas café con leche.
II–19	26 „	Telangiectasia del velo del paladar. Tres manchas café con leche. Amígdalas ausentes.
II–20	24 „	Negativo
II–21	20 „	Telangiectasia del velo del paladar. Déficit mental discreto. Tres manchas café con leche. Pupila excéntrica.
II–22	19 „	Negativo
II–23	18 „	Telangiectasia del velo del paladar. Convulsiones cuando niño. No tiene desde los 11 años.
III– 1	19 „	Tres manchas café con leche.
III– 2	17 „	Telangiectasia del velo del paladar. Dos manchas café con leche.
III– 3	13 „	Negativo
III– 4	12 „	Negativo
III– 5	11 „	ATAXIA–TELANGIECTASIA
III– 6	8 „	ATAXIA–TELANGIECTASIA
III– 7	7 „	Negativo
III–10	5 „	ATAXIA–TELANGIECTASIA
III–11	3 „	ATAXIA–TELANGIECTASIA
III–12	8 meses	Telangiectasias en ala de mariposa en mejillas. Tres manchas café con leche. Catarros frecuentes.

(*) Según Gráfica I.

amplio el estudio, pero pudimos recoger del interrogatorio la existencia en la abuela paterna y una tía también paterna (fallecidas ambas) la existencia de manchas café con leche (I-1 y II-6).

En la rama paterna encontramos 5 hermanos del padre muertos de tuberculosis (II-2, 8, 9, 10, 12), otro muerto al nacer (II-13) y otros 4 fallecidos de causa ignorada antes de los 14 años. Fuera de los ya referidos, no pudimos recoger ningún otro dato por el interrogatorio, que nos permitiera incluir alguno de estos en el grupo con rasgos heterocigóticos.

De los ascendientes por vía paterna examinados encontramos rasgos heterocigóticos en el padre (II-14), consistentes en retraso mental y 4 manchas café con leche, y en un tío (II-4), consistentes en manchas depigmentadas en número de 3 y telangiectasia del velo del paladar.

La rama materna es más compleja por el hecho de que la abuela (I-4) contrajo matrimonio en tres ocasiones, teniendo hijos en los tres. Sin embargo, aunque en ella no encontramos rasgos clínicos heterocigóticos, el hecho de existir heterocigotes en descendientes de 2 de los 3 matrimonios nos hace pensar en que ella es la portadora del rasgo.

De los ascendientes por vía materna, encontramos rasgos heterocigóticos en la madre (II-16) consistentes en retraso mental y en tres manchas café con leche; y tres tíos, hermanos por vía materna de la madre (II-19, 21 y 23), que presentaron, el primero telangiectasia del velo del paladar, ausencia de formaciones linfoideas en orofaringe, incluyendo amígdalas y tres manchas café con leche; el segundo, telangiectasia del velo, 3 manchas café con leche déficit mental ligero y pupila excéntrica; y el tercero telangiectasia del velo y convulsiones cuando niño.

Es preciso aclarar que tanto una como otra familia ratifican la no existencia de consanguinidad entre ellos.

Del matrimonio de II-14 y II-16, surgieron 12 embarazos, de los cuales hubo 2 abortos espontáneos y 10 partos a término. De ellos, 4 niños presentaron el síndrome de A-T y otros tres hijos mostraron rasgos heterocigóticos. (El resumen de todos los hallazgos aparece en el cuadro No. 5).

Fue posible realizar estudio bioquímico e inmunológico a un buen porcentaje de estos familiares. Los resultados de este estudio aparecen en la segunda parte de este trabajo.

COMENTARIOS

El hallazgo de un caso de ataxia telangiectasia es siempre un hecho de interés por las múltiples facetas que el síndrome presenta. Así nuestro hallazgo en una familia, de 4 hermanos afectados entre 10 es doblemente interesante, más aún si conjuntamente podemos estudiar un número crecido de miembros de dicha familia.

El hecho de ser una afección recesiva[18] hace que sea poco frecuente encontrar enfermos en matrimonios no consanguíneos, como en uno de los descritos por *Siekert* y col.[26] donde ambos padres eran normales no consanguíneos, habiendo tenido 4 hijas hembras siendo la primera y la cuarta enfermas, la segunda normal y la tercera presentando lo que ellos llaman "forma frustre" que no debe ser otra cosa que un heterocigote.

En nuestra familia aparentemente no hay consanguinidad y se hacen evidentes rasgos heterocigóticos en miembros de ambas ramas (paterna y materna).

Nuestros pacientes presentan el síndrome clásicamente descrito. En ellos

la ataxia se inició entre los 2 10/12 y 4 11/12 años, siempre primero que la telangiectasia excepto en el caso 4. Es interesante que en la mayoría de los casos ocurre así, o sea que la ataxia preceda a la telangiectasia,[8,11,34,37] pero que, precisamente ocurrió lo inverso en la descripción original de *Mme. Louis Bar*[10] y en el caso de *Reye*.[23]

El síndrome neurológico es variable en severidad y complejidad, además de la ataxia llaman la atención la hiporreflexia ósteotendinosa y los movimientos coreoatetósicos que son expresión de un daño neurológico avanzado habiendo sido hallado por nosotros en los dos pacientes de mayor edad. Sin embargo *Wells* y Shy[47] reportaron 2 casos en donde predominaba la coreoatetosis sobre la ataxia, y *Siekert*[36] reporta tres casos donde estos síntomas guardan entre sí proporciones diversas en severidad.

En todos nuestros pacientes hubo alteraciones de la voz siendo esta escandida y lenta, de baja tonalidad y disártrica, como reportan *Boder* y *Sedgwick*.[6] En la revisión hecha en 1960 por *Sedgwick* y *Boder*, de 31 casos este trastorno lo hallan en el 100%.[34]

En nuestros casos el test de Termann-Merrill dio un C. I. bajo, en particular los pacientes mayores. Sin embargo, coincidimos con *Sedgwick* y *Boder*[34] al consignar que, efectivamente, los trastornos motores y de coordinación hacen que estos enfermos luzcan ser más retrasados de lo que realmente son.

El babeo fue un hallazgo constante en tres de nuestros casos. Es de interés la observación de la madre de que estos niños ninguno tenía el babeo normal que presentan los lactantes, apareciendo éste más tarde junto con el resto de la sintomatología de la enfermedad.

La mirada en blanco, considerada como característica de la afección[6,37] fue hallazgo constante en nuestros casos, y lo mismo podemos decir de la actitud estática, casi catatónica, que alcanzó su máxima expresión en el caso No. 3. *Boder* y *Sedgwick*[6] llaman a este actitud "equable disposition".

Las manifestaciones cutáneas (áreas depigmentadas, manchas café con leche y telangiectasias) no se vieron en la totalidad de los casos, siendo las primeras las menos frecuentes. Es interesante señalar como en ninguno de los reportes de autores revisados se hace referencia a la hipertricosis que nosotros hallamos en tres de nuestros 4 enfermos, faltando sólo en el más joven.

Los hallazgos hematológicos son de particular interés. La anemia, encontrada en todos, seguramente estaba condicionada a factores nutricionale. e infecciosos. Fue constante el hallazgo de una leucocitosis que se ha mantenido siempre por encima de 10,000 por mm^3 independientemente del momento en que se hiciera el estudio. En sólo 2 casos la cifra absoluta de linfocitos estuvo por debajo de 2,500 por mm^3, pero en tres, la cifra relativa era baja. *Karpati* y col.[15] reportaron 8 casos con conteos absolutos de linfocitos entre 440 y 1,458 mm^3 pero sólo en uno la cifra total de leucocitos era superior a 10,000. *Peterson y col.*[28] reportan en su revisión de la literatura hasta 1966, de 33 casos con conteo absoluto de linfocitos, 9 con cifras inferiores a 1000/mm^3. En todos hubo eosinofilia absoluta, oscilando entre 364 y 708/mm^3. El caso que más eosinofilia y linfopenia absoluta presentó fue el No. 4. La relación linfo/poli fue en tres casos de 0.2, 0.18 y 0.22, y solamente en el No. 1 fue superior a 1. En el caso No. 1 la cifra de plaquetas fue mayor de 400,000/mm^3 y en el No. 4 la cifra se aproximó a estos valores. *Peterson*[28] señala que

de 11 casos con conteo de plaquetas revisados por él, en 5 la cifra era superior a 400 mil. Estudios recientes parecen indicar que los megacariocitos, mielocitos y normoblastos son suprimidos, al menos en sus localizaciones extramedulares por el timo.[23,24] Esto pudiera explicar la trombocitosis y leucocitosis que se ven en muchos casos de A-T. En médula fue evidente la hipocelularidad y la eosinofilia en nuestros casos así como la depresión granulopoyética del caso No. 1. La hiperplasia reticular ha sido descrita como hallazgo consistente[27,32] y estuvo presente en tres de nuestros casos.

En los exámenes radiológicos sólo es digno de mención la bronquiectasia de nuestro caso No. 3 y la tuberculosis pulmonar, del caso No. 1. *Pelc y Vis*[25] reportan 2 pacientes con A-T y tuberculosis pulmonar, haciendo énfasis en la importancia que tiene este hecho en un individuo que tiene alteraciones profundas de la hipersensibilidad tisular, a la hora de valorar una prueba tuberculínica. En ninguno de nuestros pacientes se visualizó la sombra tímica. De tres neumoencefalogramas realizados, sólo en uno hubo evidencias de atrofia cortical y cerebelosa (caso No. 3). La sinusitis fue constante en los 4 enfermos y la mastoiditis en tres de ellos.

En dos de nuestros pacientes el E.E.G. fue normal mientras en los otros 2 no hubo aspectos que pudieran catalogarse como específicos. Iguales resultados reporta *Smeby*[31] que de 4 casos en 2 el E.E.G. fue normal y en 2 hubo alteraciones diferentes en cada uno.

Todos nuestros pacientes tenían lesiones cutáneas verrucosas. La biopsia de piel en 3 de ellos se ve en la verruga vulgar. Como quiera que este es un proceso infeccioso viral de la piel, suponemos que es probable que en estos pacientes exista una mayor predisposición a adquirir esta afección en forma diseminada por toda la piel, ya que en los 4 las lesiones cubrían literalmente todo el cuerpo. Esto es independiente del resto de las manifestaciones cutáneas ya descritas. En ninguna de las muestras de piel obtenidas pudo observarse alteraciones vasculares de los capilares y arteriolas de la piel o tejido subcutáneo.

Otro hecho de interés particular es la especial significación que la varicela ha tenido en estos enfermos, revistiendo un carácter particularmente grave y siguiendo un curso tórpido concluyendo en infecciones secundarias severas. Lo mismo pudiéramos decir de la hepatitis viral del caso No. 3 que inclusive llevó al coma a la paciente.

RESUMEN

Se estudian desde el punto de vista clínico y complementario 4 hermanos afectos de ataxiatelangiectasia y 18 miembros de su familia por ambas ramas, encontrándose en los enfermos el cuadro clínico característico de la afección con grados de severidad proporcionales a la edad y al daño neurológico. Llamó la atención en todos la presencia de lesiones de epidermodisplasia verruciforme diseminadas, y en tres de ellos, de evidente hipertricosis. En todos hay el antecedente de una varicela muy severa. También fue llamativa la leucocitosis neutrófila aún en los períodos libres de infección, hechos todos que no hemos visto reportados previamente.

Fue de gran interés el hallazgo en 9 de los 18 familiares examinados clínicamente, de rasgos heterocigóticos que variaron en cuanto a su número presentando uno de ellos, 3 de los 4 rasgos fundamentales (neurológicos, áreas depigmentadas, manchas café con leche y telangiectasias cutáneomucosas); 7 miembros, 2 de ellos; y otro, uno sólo,

aunque hay además en la ascendencia por vía paterna otros 2 familiares ya fallecidos con manchas café con leche, según datos recogidos por el interrogatorio a los examinados.

Este trabajo será complementado por otro, que se publica a continuación en el cual se hace un estudio completo de los pacientes y un grupo de familiares desde los puntos de vista bioquímico e inmunológico.

SUMMARY

Four siblings with ataxia-telangiectasia and eighteen relatives from both sides have been studied clinically and by ancillary methods, the clinical features of said disease with severeness proportional to age and to existing neurological disease having been found in the affected persons. In all of these existence of disseminated lesions of epidermodysplasias verruciformis and in three of an evident hypertrichosis are both remarkable facts. All had a history of very severe chickenpox. Neutrophilic leukocytosis, present even during infection-free periods is another remarkable fact which as those already mentioned, has not to present been seen by the authors in any report. Very interesting was the finding at clinical examination, of heterozygous traits, varying in number in nine of the eighteen relatives, one showing three of the four essentral traits (neurological, areas of depigmentation, light coffee brown maculae and mucocutaneous telangiectasias). Seven showing two and another only one, besides two ancestors from the father's side who had light coffee brown maculae, according to statements made by those examined during questioning. This paper is complemented by another immediately following it, in which a complete biochemical and inmunological study of these patients has been made.

RESUME

On y étude par des moyens cliniques et complémentaires quatre frères atteints d'ataxie-télangiectasie et dix-huit membres de leur famille de tous deux côtés, on ayant trouvé chez les malades le tableu clinique caractéristique de ladite maladie avec des degrés variables de gravité, proportionnels à l'âge et au dommage neurologique existant. La présence chez tous les malades de lésions disséminées d'epidermodysphasie verruciforme et chez trois d'eux d'une hypertrichose évidente est remarquable. Chez tous les malades il y a l'antécédent d'une varicelle trés grave. La leucocytose neutrophile, laquelle existant même pendant les périodes où les malades étaient libres d'infections est aussi remarquable et les auteurs, pareillement à ce qui se passe avec les faits qu'on vient de mentionner, ne l'ont pas pu trouver dans la littérature mondiale. Le fait de trouver à l'examen clinique chez neuf des dix-huit parents des traits hétérozygotes variant dans leur nombre, l'un de ces parents montrant trois des quatre traits essentiels (neurologique, des aires de décoloration de la peau, des taches café au lait et des télangiectasies des muqueuses et de la peau) ; sept membres de la famille présentaient deux traits et un autre en présentait seulement un mais il y avait en plus dans l'ascendence paternelle deux parents déja décédés, lesquels selon les données de l'interrogatoire des personnes examinées evaient des taches café au lait. Ce travail-ci a son complément dans un autre le suivant directement où l'on a fait une étude complete des malades et d'un groupe de leur parents des points de vue biochimique et immunologique.

BIBLIOGRAFIA

1. *Archer, O. K.; Kelly, W. D.; Papermaster, B. W.; Good, R. A.:* Further morphological and immunological studies of the role of the thymus in immunology. Ted. Proc. *22:* 599, 1963.

2. *Arnason, B. G.; Jankovic, B. D.; Waksman, B. H.; Wennersten, C.:* Role of the thymus in immune reactions in rats. II Suppresive effect of thymectomy at birth on reactions of delayed (celular) hypersensitivy and the circulating small lymphocyte. J. Exper. Med. *116:* 177, 1962.

3.—*Bellanti, J. A. Artenstein, M. S.; Buescher, E. L.:* Characterization of virus neutralizing antibodies in human serum and nasal secretions. J. Immunol. *94:* 344, 1964.

4. *Bellanti, J. A.; Artenstein, M. S.; Buescher:* Ataxia-telangiectasia. Immunologic and virologic studies of serum and respiratory secretions. Pediatrics. *37:* 924, 1966.

5. *Biemond, A.:* Paleocerebellar atrophy with extrapyramidal manifestations in association with bronchiectasis and telangiectasis of conjunctiva bulbi as familial syndrome. First International Congress of Neurological Sciences, Bruselas, Julio 1957.

6. *Boder, E.; Sedgwick, R. P.:* Ataxia-telangiectasia. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infections. Pediatrics *21:* 526, 1958.

7. *Centerwall, W. R.; Miller, M. M.:* Ataxia, telangiectasia and sinopulmonary infections. Syndrome of slowly progressive deterioration in childhood. Amer. J. Dis. Chil. *95:* 385, 1958.

8.—*Clark, D. B.:* Ataxia-telangiectasia en el Tratado de Pediatría de W. E. Nelson, Tomo II. pp. 1415. 5ta. ed. en español. Edición Revolucionaria, La Habana, 1966.

9.—*Eisen, A. H.; Karpati, G.; Laszlo, T.; Andermann, F.; Robb, J. P.; Bacal, H. L.:* Immunologic deficiency in Ataxia-telangiectasia. New Eng. J. Med. *272:* 18, 1965.

10.—*Fireman, P.; Boesman, M.; Gitlin, D.:* Ataxia-telangiectasia: Dysgammaglobulinaemia with deficient γ-1-A (β-2-A) globulin. Lancet, *1:* 1193, 1964.

11.—*Ford, F. R.:* Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence. 4th ed. pp. 944, Charles C. Thomas. Publishers. Springfield, 1960.

12.—*Good, R. A.; Dalmasso, A. P.; Martinez, C.; Archer, O. K.; Pierce, J. C.; Papermaster, V. W.:* The role of the thymus in development of immunological capacity in rabbits and mice. J. Exper. Med. *116:* 773, 1962.

13.—*Gutmann, L.; Lemli, L.:* Ataxia-telangiectasia associated with hypogammaglobulinaemia. Arch. Neurol. *8:* 318, 1963.

14.—*Janeway, C. A.:* The immunological system of the child. Part II: Immunological deficiency states. Arch. Dis. Child. *41:* 366, 1966.

15.—*Karpati, G.; Eisen, A. H.; Andermann, F.; Bacal, H.; Robb, P.:* Ataxia-telangiectasia. Amer. J. Dis. Child. *110:* 51, 1965.

16.—*Louis Bar, Mme.:* Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques à disposition naevoide et des troubles cérebelleux. Confin. Neurol. *4:* 32, 1941.

17.—*Makinodan, T.; Albright, J. F.; Perkins, E. H.; Nettesheim, P.:* Suppression of immunologic responses. Med. Clin. N. Amer. *49:* 1569, 1965.

18.—*Marcos, J. R.:* Ataxia-telangiectasia. (Enfermedad de Louis Bar), Arch. Pediat. Uruguay, *33:* 530, 1962.

19.—*Miller, J. F. A. P.:* Immunological function of the thymus. Lancet, *II:* 748, 1961.

20.—*Miller, J. F. A. P.:* Thymus and development of immunological responsiveness. Science, *144:* 1544, 1964.

21.—*Miller, J. F. A. P.; Block, M.; Rowlands, D. T. Jr.; Kind, P.:* Effect of thymectomy on hematopoietic organs of the opossum embryo. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. *118:* 916, 1965.

22.—*Miller, J. F. A. P.:* Role of the thymus in transplantation immunity. Ann. New York Acad. Sci., *99:* 340, 1962.

23.—*Osoba, D.; Miller, J. F. A. P.:* Evidence for humoral thymus factor responsible for the maturation of immunological faculty. Nature, *199:* 653, 1963.

24. *Page, A. R.; Hanson, A. E.; Good, R. A.:* Occurrence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia. Blood. *21:* 197, 1963.

25.—*Pelc, S.; Vis, H.:* Familial Ataxia with ocular telangiectasia (Louis-Bar Syndrome). Acta Neurol. Belg., *60:* 905, 1960.

26.—*Peterson, R. D. A.; Blau, M.; Good, R. A.:* Ataxia-telangiectasia: A possible clinical counterpart of the animals rendered immunologically incompetent by thymectomy. J. Pediat. *63:* 701, 1963.

27.—*Peterson, R. D. A.; Kelly, W. D.; Good, R. A.:* Ataxia-telangiectasia. Its association with defective thymus immunological deficiency disease and malignancy. Lancet, *I:* 1186, 1964.

28.—*Peterson, R. D. A.; Cooper, M. D.; Good, R. A.:* Lymphoid tissue abnormalities associated with Ataxia-telangiectasia. Amer. J. Med., *41:* 342, 1966.

29.—*Reisman, L. E.; Mitani, M.; Zuelzer, W. W.:* Chromosome studies on leukemic children with and without congenital abnormalities. J. Pediat. *63:* 739, 1963.

30.—*Remington, J. S.; Vosti, K. L.; Leitze, A.; Zimmerman, A. L.:* Serum proteins and antibody activity in human nasal secretions. J. Clin. Invest. *94:* 1613, 1964.

31.—*Reye, C.:* Ataxia-telangiectasia. Report of a case. Amer. J. Dis. Child. *99:* 238, 1960.

32.—*Rosenthal, I. M.; Markowitz, A. S.; Medenis, R.:* Immunologic incompetence in Ataxia-telangiectasia. Amer. J. Dis. Child. *110:* 69, 1965.

33.—*Roosa, R. A.; Wilson, D.; Defendi, W.:* Effect of neonatal thymectomy in hamsters. Fed. Proc. *22:* 599, 1963.

34.—*Sedgwick, R. P.; Boder, E.:* Progressive ataxia in childhood with particular reference to Ataxia-telangiectasia. Neurology. *10:* 805, 1960.

35.—*Shuster, J.; Hart, Z.; Stimson, C. W.; Brough, A. J.; Poulik, M. D.:* Ataxia-telangiectasia with cerebellar tumor. Pediatrics *37:* 776, 1966.

36.—*Siekert, R. G.; Keith, H. M.; Dion, F. R.:* Ataxia-telangiectasia in children. Proc. Mayo Clin. *34:* 581, 1959.

37.—*Smeby, B.:* Ataxia-telangiectasia. Acta Pediat. Scand. *55:* 239, 1966.

38.—*Tadjoedin, M. K.; Fraser, F. C.:* Heredity of Ataxia-telangiectasia. (Louis-Bar Syndrome). Amer. J. Dis. Child. *110:* 64, 1965.

39.—*Teixeira, L.:* Facomatose; Bol. Cent. Hosp. Serv. *12:* 133, 1960.

40.—*Thieffry, S.; Arthus, M.; Aicardi, J.; Lyon, C.:* L'Ataxia-telangiectasia. Rev. Neurology *105:* 390, 1961.

41.—*Tomasi, T. B.; Zigelbaum, S.:* The selective occurrence of gamma 1A globulins in certain body fluids. J. Clin. Invest., *42:* 1552, 1963.

42.—*Wells, C. E.; Shy, G. M.:* Progressive familial choreoathetosis with cutaneous telangiectasis. J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat. *20:* 98, 1957.

43.—*Young, R. R.; Austen, K. F.; Moser, H. W.:* Abnormalities of serum gamma 1A globulin and Ataxia-telangiectasia. Medicina, *43:* 423, 1964.

44.—*Yunis, E. J.; Hilgard, H. R.; Martinez, C.; Good, R. A.:* Studies of immunologic reconstitution of thymectomized mice. J. Exper. Med. *121:* 607, 1965.

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M N
CNICM INFOMED