

Funded by the NIH • Developed at the University of Washington, Seattle

## **Ataxia-telangiectasia. [Síndrome de Louis-Bar ].**

**Autor:** Dr. Richard A Gatti.

**Publicación inicial:** 19-3-1999 **Última actualización:** 15-2-2005

**V.O. en inglés:** <http://www.geneclinics.org/profiles/ataxia-telangiectasia/>

### **RESUMEN**

**Características de la enfermedad.** La ataxia-telangiectasia (A-T) se caracteriza por ataxia cerebelar progresiva de inicio entre uno y cuatro años de edad, apraxia oculomotora, infecciones frecuentes, coreoatetosis, telangiectasias de la conjuntiva, inmunodeficiencia y un riesgo incrementado de tumores, particularmente de leucemia y linfomas. Los individuos con A-T son insensibles de un modo inusual a las radiaciones ionizantes.

**Diagnóstico/pruebas.** El diagnóstico de A-T se realiza de acuerdo a los hallazgos clínicos, incluyendo problemas de pronunciación, ataxia troncal, apraxia oculomotora, historia familiar y neuroimagen. Las pruebas que apoyan el diagnóstico incluyen la concentración sérica de alfa-fetoproteína que se encuentra elevada en más del 95% de los individuos con A-T; La identificación de translocaciones cromosómicas 7;14 en cariotipos rutinarios de sangre periférica; la presencia de inmunodeficiencia y el ensayo in vitro de radiosensibilidad. Las pruebas genética molecular del gen ATM está disponible según un criterio clínico. Si el diagnóstico clínico puede establecerse con certeza, análisis de ligamiento puede ser utilizado para consejo genético de miembros de familia con riesgo de A-T si la mutación específica que causa la enfermedad no puede ser identificada en un miembro afectado de la familia.

**Consejo genético.** La A-T se hereda de forma autosómica-recesiva. Los padres de un niño afectado son portadores obligados de una mutación del gen ATM. En la concepción, cada individuo tiene una probabilidad del 25% estar afectado, un 50% de ser un portador y un 25% de no estar afectado y no ser portador. Los heterocigotos ATM (portadores) pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar cáncer. El diagnóstico prenatal está disponible. La A-T se sospecha en niños jóvenes que tienen signos de disfunción cerebelar progresiva que incluyen la marcha y ataxia troncal, problemas de pronunciación y apraxia oculomotor; el inicio de la disfunción cerebelar aparece habitualmente entre el primer año de vida y los cuatro años. Un cerebelo pequeño se observa a menudo en los exámenes de imagen por resonancia magnética pero no puede ser obvio en individuos muy jóvenes.

### **Pruebas diagnósticas.**

- Concentración sérica de alfafetoproteína (AFP). La concentración sérica de AFP se encuentra elevada por encima de 10 ng/ml en más del 95%

de individuos con A-T. Es de importancia señalar que la concentración sérica de AFP puede permanecer por encima de lo normal en algunos niños no afectados hasta los 24 meses de edad.

- Inmunoblotting para la proteína ATM. Hasta la fecha, la prueba clínica más definitiva para establecer un diagnóstico de A-T es el inmunoblotting para determinar si la proteína ATM está presente en las células. Por encima del 90% de los individuos con A-T no tienen proteína ATM detectable, aproximadamente el 10% la tienen en cantidad de trazas y sobre un 1% tienen cantidades normales de proteína ATM pero con pérdida de la actividad quinasa (“quinasa-muerta”). Los resultados del inmunoblotting no son fácilmente cuantificados, puesto que dependen de (1) la cantidad de lisado celular cargado, (2) el tiempo y método de exposición del autoradiograma, (4) la técnica usada para comparar la densitometría de las bandas, y (5) el rango de sensibilidad de la película autoradiográfica. Por estas razones, “cantidades traza” e “indetectables” se superponen frecuentemente. La cantidad de lisado celular determina la sensibilidad del inmunoblotting; resultados óptimos se obtienen por carga de un lisado nuclear preparado desde al menos 5 millones de células, o 25 microgramos de proteínas en el lisado [Chun et al 2003]. Esto es más reproducible si en primer lugar se establece una línea celular linfoblastoide (LCL) sobre cada una de las muestras ensayadas [observación personal], un procedimiento requiere de cuatro a seis semanas, lo que requiere un tiempo prolongado. Un procedimiento más eficiente debería estar disponible en el futuro próximo: Butch et al (2004) describen el desarrollo de un inmunoanálisis rápido para la medida de la proteína ATM y determinar su sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de A-T. El disponer de un LCL también permite las pruebas de radiosensibilidad y evaluación de la actividad quinasa, y proveer una fuente renovable de RNA y DNA para subsiguiente identificación de mutaciones AT, la última confirmación de un diagnóstico molecular de A-T.
  - Tanto el ensayo de radiosensibilidad como el de la quinasa puede realizarse en paralelo al inmunoblotting. El ensayo de radiosensibilidad es algo más informativo que el ensayo de la quinasa por identificar a aquellos individuos que no tienen A-T pero que pueden tener otros desórdenes de la reparación del DNA.
  - Si los niveles de proteína ATM son mayores que las cantidades traza y la radiosensibilidad es normal un diagnóstico de A-T es excluido.
  - Si los niveles de proteína ATM son normales y la radiosensibilidad es anormal se comprueba la actividad quinasa de la proteína ATM.
- **Ensayo de radiosensibilidad.** El ensayo de supervivencia de colonias (CSA) es un ensayo in vitro que determina la supervivencia de células linfoblastoides después de ser irradiadas con 1 Gy [Huo et al 1994 , Sun et al 2002]. La prueba lleva aproximadamente 3 meses para completarla. El CSA fue anormal en 103 de 104 individuos (99%) de los que tenían al menos una mutación ATM identificable. 7 de 104 individuos se situaron en un rango de sensibilidad intermedia que se superponía con el rango

normal. Para estos individuos, varias dosis de exposición a la radiación (1.0, 1.5 y 2.0 Gy) puede ser administrada para obtener una curva dosis-respuesta.

- **Actividad ATM quinasa.** La actividad serina/treonina quinasa de la proteína ATM puede ser evaluada de varias formas, usando inmunoblotting de lisados celulares y anticuerpos comerciales a cualquier sustrato fosforilado por la ATM. Los sustratos usados con más frecuencia son p53-serina15, ATM-serina1981, SMC1-serina957 y SMC1-serina966. Las células deben ser en primer lugar irradiadas para crear roturas de doble hebra en el DNA; este daño activa la actividad ATM quinasa. Lisados preparados desde líneas celulares establecidas para la medida de concentraciones de proteína ATM o radiosensibilidad pueden usarse para evaluar la actividad serín/treonina quinasa [[Chun et al 2003](#), [Nahas et al 2005](#)]. Esta actividad es difícil de cuantificar.
  - Si se evalúa 30 minutos después de la irradiación, la actividad ATM quinasa es indetectable en todas las situaciones en la que las concentraciones de proteína ATM son indetectable.
  - La actividad quinasa es marcadamente reducida en individuos con proteínas ATM con “quinasa-muerta” (se asocia con la mutación 7271T-> G).
- **Análisis cromosómico.** Una translocación cromosómica 7;14 se ha identificado en 5-15% de las células en estudios cromosómicos de rutina sobre sangre periférica de individuos con A-T en la que los linfocitos son estimulados con fitohemaglutinina (PHA) y recolectadas a las 72 horas. Los puntos normales de ruptura son frecuentemente 14q11 (el locus alfa del receptor de células T) y el 14q32 (el locus del receptor a células B [IGH]). El cariotipo rutinario puede ser difícil en individuos con A-T debido a que los linfocitos están disminuidos en número y no responden bien a PHA, resultando en “no se observan metafases”. La dificultad puede ser parcialmente evitada añadiendo más PHA y recolectando las células a las 72 horas en lugar de las 48 horas.

### **Pruebas de genética molecular.**

*GeneReviews designa a una prueba de genética molecular como disponible solamente si la prueba está listada en el GeneTests Laboratory Directory (Directorio de laboratorios de ensayos genéticos) en al menos un laboratorio US CLIA-certificado o un laboratorio clínico de fuera de los Estados Unidos. GeneTest no verifica información independientemente de la provista por los laboratorios y no garantiza ningún aspecto de un trabajo de laboratorio; el listado en GeneTest no implica que los laboratorios cumplan con la acreditación, licencias o leyes de patente. Los clínicos deben comunicar directamente con los laboratorios para verificar la información. –Ed.*

Gen. ATM (ataxia-telangiectasia mutada) es el único gen conocido asociado a la ataxia-telangiectasia.

### **Pruebas de genética molecular: usos clínicos.**

- Confirmación del diagnóstico.
- Detección de portadores.
- Diagnóstico prenatal

### Pruebas de genética molecular: métodos clínicos.

- **Análisis de la secuencia.** En análisis de la secuencia de la región codificante del ATM se encuentra disponible según criterios clínicos. La secuenciación detecta sobre el 90% de las alteraciones de la secuencia de ATM, pero pierde mutaciones intrónica y delecciones heterocigotas. Existen dificultades significativas en distinguir polimorfismos de mutaciones causantes de enfermedad.
- **Análisis de linkage.** Si dos mutaciones que causan enfermedad aún no han sido identificadas en el caso índice, estudios de ligamiento pueden ser en algunas ocasiones de valor en identificar portadores dentro de los miembros de la familia con riesgo. La identificación de marcadores unidos al gen A-T en una miembro de la familia afectada y en los padres individualmente permite la detección de portadores en otros parientes. La exactitud de los ensayos de ligamiento se aproximan al 100% debido a que al menos dos de los marcadores son intragénicos (se sitúa dentro del gen ATM).

### Pruebas de genética molecular: Investigación.

- **Análisis directo del DNA.** PTT (prueba de truncación de la proteína) detecta aproximadamente el 70% de las mutaciones ATM [[Telatar et al 1996](#)]. Mutaciones escudriñadas usando DHPLC detecta más del 85% de las mutaciones ATM [[Bernstein et al 2003](#)].
- **Análisis de haplotipos étnicos.** En grupos étnicos específicos bien estudiados (p.ej, Maíz, Menonitas, Costarricenses, Hispanos, Brasileños, Polacos, Británicos, Italianos, Turcos, Iraníes, Israelíes) la repetición corta en tandem (STR) y análisis de polimorfismos en un solo nucleótido (SNP) en el 11q22.3 pueden ser utilizados para identificar rápidamente los haplotipos fundadores afectados y las mutaciones que pueden transportar [[Campbell et al 2003](#) , [Mitui et al 2003](#) , [Coutinho et al 2004](#)].

**Tabla 1. Pruebas de genética molecular usadas en ataxia-telangiectasia.**

Método	Mutaciones Detectada	Tasa de detección de mutaciones	Disponibilidad de la prueba
Análisis de la secuencia	Alteraciones de la secuencia de ATM	>95%	Clínica
Escaneado de mutaciones		80-85 %	Solo para investigación.
PTT	Mutaciones truncantes de la ATM	Sobre el 70%	

Interpretación de los resultados de las pruebas. Para considerar en la interpretación de los resultados del análisis de la secuencia, pulse aquí.

**Estrategia de ensayo para un probando.**

Cuando mutaciones un gen grande sin puntos caliente (“hot spots”) son causativas, la secuenciación directa es raramente la forma más efectiva de establecer un diagnóstico; de este modo, los siguientes ensayos pueden ser más informativos.

- Inmunoblotting para proteína ATM.
- Ensayo de radiosensibilidad.
- Actividad ATM quinasa.

#### **Enfermedades genéticamente relacionadas.**

Ningún otro fenotipo se ha asociado con mutaciones en el gen ATM.

## Descripción Clínica.

### **Historia Natural.**

Los hallazgos primarios de A-T incluyen ataxia progresiva en la marcha y troncal con inicio entre uno y cuatro años de edad; problemas de pronunciación progresivos; apraxia oculomotor; p.ej., incapacidad de seguir un objeto a través del campo visual; coreoatetosis (movimientos contorsionantes); telangiectasia oculocutánea, usualmente sobre los 6 años de edad; infecciones frecuentes, con acompañamiento evidente de inmunodeficiencia sérica y celular; susceptibilidad al cáncer, usualmente leucemia o linfoma; hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes. Otros hallazgos incluyen envejecimiento prematuro con aparición de canas en el cabello. Anormalidades endocrinas, como diabetes mellitus resistente a la insulina, también han sido observadas. El síndrome A-T varía poco de familia a familia en sus últimas etapas (Para revisiones clínicas, ver [Boder 1985](#) , [Gatti 2002](#) , [Perlman et al 2003](#) , [Chun & Gatti 2004](#)).

**Ataxia cerebelar.** La más obvia y problemática característica de A-T es la ataxia cerebelar progresiva. Poco después de aprender a caminar, los niños con A-T comienzan a tambalearse. El estatus neurológico de algunos individuos parece mejorar de dos a cuatro años, para entonces progresar de nuevo; la mejora transitoria es atribuible probablemente a la rápida curva de aprendizaje de los niños más pequeños. La ataxia comienza como puramente troncal pero tras varios años implica también coordinación periférica. Problemas en la pronunciación y apraxia oculomotora se notan tempranamente. Los movimientos oculares sacádicos tanto horizontales como verticales están afectados [[Lewis et al 1999](#) , [Farr et al 2002](#)]. Coreoatetosis se encuentra en casi todos los individuos con A-T. Espasmos mioclónicos y temblores involuntarios están presente en el entorno del 25% de los individuos. La escritura se encuentra afectada a los 7-8 años de edad. A los 10 años, la mayoría de los individuos quedan confinados a sillas de rueda por el resto de sus vidas. Los reflejos de tendón profundo están disminuidos o ausentes en los individuos de más edad; los reflejos plantares están upgoing o ausentes. El babeo es frecuente. Todos los adolescentes con A-T necesitan ayuda con el vestido, la comida, la higiene corporal y el baño. La fuerza muscular es normal al principio pero mengua con la falta de uso, especialmente en las piernas. Contracturas en dedos de manos y pies son comunes en los individuos de mayor edad pero son prevenibles por medio de ejercicio riguroso.

El individuo típico con A-T es de inteligencia normal, a pesar de que la lentitud motora y la respuesta verbal hacen que les resulte difícil completar cuestionarios de cociente intelectual que están limitados en el tiempo. Muchos individuos americanos y británicos con A-T han finalizado la escuela superior con buenas calificaciones; algunos de ellos han finalizado la universidad. Ocasionalmente ocurren, dificultades de aprendizaje o retraso mental medio.

**Riesgo de cáncer.** El riesgo de malignización en individuos con A-T es del 38%. Leucemia y linfomas representan sobre el 85% de los tumores. Los niños más jóvenes tienden a tener leucemia linfocítica aguda originada en células T y los niños de mayor edad tienen más comúnmente una leucemia de células T más agresiva. Los linfomas son usualmente del tipo de células B. Como los individuos con A-T comienzan a vivir más tiempo, otros cáncer y tumores, incluyendo cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, melanoma, leiomiomas y sarcomas han sido observados.

**Inmunodeficiencia.** La inmunodeficiencia está presente en 60-80% de los individuos con A-T; hay variables y no correlacionan bien con la frecuencia, severidad o espectro de las infecciones [[Boder 1985](#) , [Ersoy et al 1991](#) , [Woods & Taylor 1992](#) , [Gatti 2002](#) , [Nowak-Wegrzyn et al 2004](#)]. La inmunodeficiencia es raramente progresiva. La descripción más consistente de la inmunodeficiencia es de pobre respuesta de anticuerpos a vacunas de polisacáridos de pneumococos [Sanal [Sanal et al 1999](#) , [Nowak-Wegrzyn et al 2004](#)]. La concentración sérica de inmunoglobulinas IgA, IgE y de IgG2 puede estar reducida. Aproximadamente el 30% de los individuos con A-T que tienen inmunodeficiencia tienen deficiencia de células T. En la autopsia, virtualmente todos los individuos tienen un timo pequeño similar al embrionario.

**Infección.** A diferencia de la mayoría de los trastornos con inmunodeficiencias, el espectro de infecciones en individuos con A-T no comprende infecciones oportunistas. Algunos individuos desarrollan bronquiectasias crónicas. La frecuencia y severidad de las infecciones correlaciona más con el estatus nutricional general que con el estatus inmunológico. Individuos con infecciones frecuentes y severas parecen beneficiarse de terapia de reemplazo con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) [[Nowak-Wegrzyn et al 2004](#)]; sin embargo, la longevidad se ha incrementado sustancialmente incluso en los individuos que no reciben IGIV.

**Esperanza de vida.** En los últimos 20 años, la esperanza de vida de individuos con A-T se ha incrementado considerablemente; la mayoría de los individuos viven ahora alrededor de 25 años. Algunos han llegado a sobrevivir hasta los 40 -50 años [[Dork et al 2004](#)]. En los individuos de mayor edad, el fallo pulmonar, con o sin infecciones identificables, es una de las mayores causas de debilitamiento de la salud y muerte. Se han descrito infiltraciones linfocíticas del pulmón como limitantes de la vida [[Tangsinmankong et al 2001](#)].

**Neuropatología.** La atrofia del cerebelo aparece tempranamente en la enfermedad, siendo visiblemente más pequeños en exámenes de imagen por resonancia magnética a los 7-8 años de edad, con concomitante pérdida de

células de Purkinje y depleción de gránulos celulares. También ocurre nucleomegalia microscópica en las células de tejidos de todo el cuerpo.

Heterocigotos. El riesgo de cáncer de individuos heterocigotos para mutaciones causantes de enfermedad A-T es aproximadamente cuatro veces más que el de la población general, principalmente debido al cáncer de mama. [[Swift et al 1991](#) , [Easton 1994](#) , [Athma et al 1996](#) , [FitzGerald et al 1997](#) , [Stankovic et al 1998](#) , [Geoffroy-Perez et al 2001](#) , [Olsen et al 2001](#) , [Teraoka et al 2001](#) , [Chenevix-Trench et al 2002](#) , [Sommer et al 2002](#) , [Bernstein et al 2003](#) , [Bretsky et al 2003](#) , [Thorstenson et al 2003](#)]. El riesgo de cáncer depende probablemente de múltiples factores, como son el tipo de tumor, edad al inicio del cáncer y si el heterocigoto porta una mutación sin sentido o una truncante [[Gatti et al 2001](#) , [Concannon 2002](#) , [Scott et al 2002](#) , [Spring et al 2002](#)]

Se han descrito mutaciones de la ATM en varias formas de leucemia y linfomas, incluyendo leucemia aguda linfoblástica (LAL), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia prolinfocítica de células T (LPC-T) y linfoma "mantle zone" [[Stankovic et al 1998](#) , [Stilgenbauer et al 2000](#) , [Fang et al 2003](#) , [Yamaguchi et al 2003](#) , [Eclache et al 2004](#)]. En general, el espectro de mutaciones de la ATM difiere para cada una de estas. Las mutaciones observadas en cáncer de mama tienden a ser diferentes de aquellas vistas en individuos con A-T de la población huésped [[Bernstein et al 2003](#)], mientras que las mutaciones de LPC de LAL son similares a aquellas vistas en individuos con A-T [[Liberzon et al 2004](#)].

Los estudios epidemiológicos sugieren que los portadores A-T también tienen un riesgo incrementado para enfermedad coronaria [[Swift 1985](#) , [Swift et al 1991](#)].

Los estudios in vitro indican que los portadores tienen un nivel de radiosensibilidad medio [[Paterson et al 1985](#)]. Heterocigotos parecen tener concentraciones intermedias de serín proteín quinasa; sin embargo, medidas exactas de la serín proteín quinasa ATM no están aún disponibles para uso clínico [[Chun et al 2003](#) , [Butch et al 2004](#)].

### **Correlaciones Genotipo-Fenotipo.**

La mutación en 5762ins137nt se asocia con una velocidad algo más lenta de deterioro neurológico, inicio más tardíos de los síntomas, radiosensibilidad intermedia y poco o ningún riesgo de cáncer [[Woods & Taylor 1992](#) , [McConville et al 1996](#)].

Las mutaciones 7271T->G y 8494C->T se han asociado con un fenotipo medio y una mayor esperanza de vida. Sin embargo, el número de individuos con estas mutaciones y la falta de individuos homocigotos para estas mutaciones evitan hacer correlaciones estadísticamente significativas.

### **Prevalencia.**

A-T es la causa más común de ataxia cerebelar progresiva en la infancia en la mayoría de los países; sin embargo la ataxia con apraxia oculomotora (AOA)

puede ser más prevalente en Portugal y quizás Japón [[Nemeth et al 2000](#) , [Date et al 2001](#) , [Moreira et al 2001](#)]. (See [Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 1](#) and [Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 2](#) .) La prevalencia de A-T está entre 1 por cada 40000-100000 nacidos vivos en los Estados Unidos. La prevalencia varía con el grado de consanguinidad en un país.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

*Para información actualizada sobre la disponibilidad de pruebas genéticas para desórdenes en esta sección, ver [GeneTests Laboratory Directory](#). —ED.*

Establecer el diagnóstico de ataxia-telangiectasia es más difícil en niños muy pequeños, en primer lugar debido a que el conjunto de características que definen el síndrome no son aún aparentes. La parálisis cerebral es el diagnóstico erróneo más frecuente. El diagnóstico de A-T es cuestionable cuando se acompaña con retardo mental severo, convulsiones, ataxia no progresiva o microcefalia. Otros desórdenes con ataxia con inicio en la infancia se discute en la revisión sobre ataxia ([Ataxia Overview](#)). Las células linfoblastoides de individuos con ataxia de Friedreich y ataxia con apraxia oculomotora tipo 1 (AOA1) no son radiosensible por CSA [[Nemeth et al 2000](#) , [Moreira et al 2001](#)]. La radiosensibilidad de las células de individuos con AOA2 todavía no han sido documentada por CSA pero se considera comúnmente como normal. (Ver revisiones [AOA1](#) y [AOA2](#)).

A pesar de que la radiosensibilidad, medida por CSA, es a menudo usada en el diagnóstico de la A-T, radiosensibilidad también se ha visto en individuos con síndrome de fragilidad de Nijmegen, agammaglobulinemia unida al X, síndrome de anemia de Fanconi [[Sun et al 2002](#) , [Nahas et al 2005](#)], deficiencia de ligasa IV [Autor], síndrome de Seckle [[O'Driscoll et al 2001](#)], inmunodeficiencia variable común e inmunodeficiencia combinada severa. Sin embargo ninguno de estas enfermedades se caracteriza por ataxia o concentraciones séricas elevadas de AFP.

**Variantes A-T.** Algunos individuos tienen hallazgos similares a la A-T, pero no cumplen con todos los criterios diagnósticos para A-T, p.ej., individuos con ataxia progresiva que no tienen telangiectasias y que tienen concentraciones séricas de AFP normales y función inmunológica normal. El cribado para la actividad serín proteín quinasa de la ATM y mutaciones ATM indican que la mayoría de los individuos con un fenotipo distinto no tienen A-T. Otras enfermedades similares a la A-T a considerar son deficiencia Mre11 (aka ATLD) [[Stewart et al 1999](#) , [Pitts et al 2001](#)], ataxia con apraxia oculomotora tipo 1 (AOA1 o deficiencia de apraxina) [Autores], A-T Fresno [[Curry et al 1989](#)], AOA2 (deficiencia de senataxina)[ [Moreira et al 2004](#)] y síndrome de fragilidad Nijmegen (NBS). La deficiencia de Mre11, que incluye concentraciones de AFP normales, radiosensibilidad y ataxia, es muy rara (solo se han descrito 3 familias hasta la fecha [[Hernandez et al 1993](#) , [Stewart et al 1999](#) , [Pitts et al 2001](#)]).



## **Manejo.**

### **Prevención de manifestaciones primarias.**

- No existe ningún tratamiento disponible para el retraso de la ataxia progresiva, disartria y problemas de lecturas resultantes del pobre seguimiento ocular.
- Se recomiendan antioxidantes (p.ej. vitamina E o ácido alfa-lipóico), sin embargo no existe un ensayo formal para evaluar su eficacia en individuos con A-T. El ácido alfa-lipóico presenta la ventaja teórica de cruzar la barrera hematoencefálica.
- La terapia de reemplazo de administración de inmunoglobulinas intravenosas parece reducir el número de infecciones y debería considerarse para individuos con infecciones frecuentes y graves [[Nowak-Wegrzyn et al 2004](#)].

### **Tratamiento de manifestaciones.**

- Fisioterapia temprana y continuada minimizan contracturas, que aparecen con casi todos los individuos con el tiempo y conducen a otros problemas físicos.
- El uso de silla de ruedas suele ser necesario de forma habitual en torno a los 10 años de edad.
- Existe disponibilidad de terapias de apoyo para minimizar el babeo, coreoatetosis y ataxia; sin embargo, sin embar la respuesta individual a medicaciones específicas varía.
- Individuos con bronquiectasias crónicas requieren higiene pulmonar agresiva.

### **Seguimiento.**

- Es importante una monitorización individual para signos precoces de tumores con visitas médicas periódicas.
- El estatus inmunológico no tiene que seguirse de forma rutinaria de año a año al menos que ocurran infecciones recurrentes o se realice terapia inmunomodulatoria.

### **Agentes/Circunstancias a evitar.**

Debido a que las células de los individuos con A-T son un 30% más sensible a las radiaciones ionizantes que las células de individuos normales, el uso de radioterapia y de algunos agentes quimioterapéuticos debe monitorizarse con cuidado; dosis convencionales son potencialmente letales.

### **Terapias bajo investigación.**

Nuevas investigaciones sugieren que: (1) quelantes del hierro, así como el antioxidante epigallocatequina-3-galato (EGCG) mejora la estabilidad genómica de ratones ATM-deficientes [[Shackelford et al 2004](#)]; y (2) antibióticos

aminoglicósidos podrían inducir ATM de longitud completa y restaurar la función de la ATM en cultivos celulares con ciertas mutaciones [[Lai et al 2004](#)]. Estudios clínicos se están planeando.

## Consejo genético.

*El consejo genético es el proceso de información a individuos y familias sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de los trastornos genéticos para ayudarles a adoptar decisiones informadas médicas y personales. Las siguientes secciones deals con el seguimiento del riesgo genético y el uso de historias familiares y pruebas genéticas para clarificar el estatus genéticos para los miembros de la familia. Esta sección no se significa con la intención de abarcar todos los aspectos personales, culturales o éticos que cualquier individuo pueda plantearse o sustituir la consulta de un genetista profesional. – ED.*

### Modo de herencia.

La ataxia telangiectasia se hereda de forma autosómica recesiva.

### Riesgo en miembros de la familia.

#### Padres del afectado.

- Ambos padres son portadores obligados de una mutación del gen ATM.
- Los heterocigotos (portadores) parecen presentar un riesgo incrementado para el cáncer y enfermedad arterial coronaria. [[Swift 1985](#) , [Concannon 2002](#) , [Spring et al 2002](#)]. (ver [Heterocigotos](#))

#### Hermanos del afectado.

- En la concepción cada hermano de un individuo afectado tiene un riesgo del 25% de estar afectados, del 50% de ser un portador asintomático y un 25% de posibilidades de no estar afectado ni ser un portador.
- Una vez descartada la enfermedad existe una probabilidad de 2/3 de ser portador.

### Detección de portadores.

La detección de portadores está disponible con una base clínica una vez que la(s) mutación(es) ha/han sido identificados en el afectado.

### Aspectos relacionados con el consejo genético.

**Bancos de DNA.** Consisten en el almacenamiento de DNA (típicamente extraídos desde células blancas de la sangre) para su posible uso futuro. Gracias a lo cual la metodología de ensayo y nuestra comprensión de los genes y mutaciones y la enfermedad mejorará en el futuro, debería considerarse el proporcionar material a bancos de DNA, particularmente cuando no hay disponibilidad de ensayos genético moleculares. Ver DNA Banking para una lista de laboratorios que ofrecen este servicio.

## Diagnóstico prenatal.

El diagnóstico prenatal para embarazos con un 25% de riesgo es posible. Este ensayo debería ser realizado solamente si un miembro de la familia ha sido diagnosticada previamente y confirmada por estudios moleculares. El diagnóstico se realiza por análisis de DNA extraído de células fetales obtenidas por amniocentesis usualmente realizada entre las semanas 15 y 18 de gestación o muestras de vellosidades coriónicas (CVS) entre la semana 10 y 12. Ambos alelos causantes de una familia afectada en uno de sus miembros deben ser identificados o linkage establecido en la familia [[Gatti et al 1993](#)] antes que el diagnóstico prenatal pueda ser realizado.

Nota. La edad gestacional se expresa como semanas menstruales calculadas desde el primer día del último periodo menstrual normal o por medición ecográfica.

El diagnóstico prenatal por estudio de fragilidad cromosómica o por síntesis de DNA radio resistente (RDS) se han mostrado como impracticables en al menos tres casos (sin publicar) y debería evitarse para hacer uso de las recientes aproximaciones moleculares.

## Genética molecular.

*La información en las tablas sobre genética molecular puede diferir de la presente en el texto; las tablas puede contener información más reciente.- ED.*

### Genética molecular de ataxia-telangiectasia

Símbolo génico	Locus cromosómico	Nombre de la proteína
ATM	11q22.3	Serín-proteín quinasa ATM

Los datos han sido recogidos de las siguientes fuentes de referencia estandar: Símbolo génico de [HUGO](#); locus cromosómico, nombre del locus, región crítica, grupo complementario de [OMIM](#); nombre de la proteína desde [Swiss-Prot](#).

### OMIM Entries for Ataxia-telangiectasia

<a href="#">208900</a> ATAXIA-TELANGIECTASIA; AT
<a href="#">607585</a> ATAXIA-TELANGIECTASIA MUTATED GENE; ATM

### Base de datos genómica para ataxia-telangiectasia

Símbolo génico	Locus específico	Entrez Gene	HGMD	GeneCards	GDBq	GenAtlas
ATM	<a href="#">ATM</a>	<a href="#">607585</a>	<a href="#">593364</a>	<a href="#">ATM</a>	<a href="#">593364</a>	<a href="#">ATM</a>

Para una descripción de las bases de datos genómicas listadas, pulse [aquí](#).

**Variantes alélicas normales:** El gen normal tiene 3056 aminoácidos conteniendo 66 (62 codificantes) exones y un cDNA de 13-kb.

**Variantes alélicas patológicas:** Se conocen más de 500 mutaciones únicas. No se ha identificado ningún punto caliente. Menos del 1% de individuos afectados no consanguíneos en Norte América comparten una misma mutación y se componen de heterocigotos [[Concannon & Gatti 1997](#) , [Gatti et al 2001](#)]. La mayoría de las mutaciones son de tipo nulo, resultando en la no producción de la proteína. Mutaciones con efecto fundador se han descrito para las siguientes poblaciones (tabla 2): Amish (100%), Costa Ricense (96%), Cerdeña (>95%), Ingleses (73%), Noruegos (55%), Japoneses (>50%), Italianos (35%) y Polacos (>30%), Españoles (65%), Brasileños (65%) e Hispano Americanos (37%).

### **Producto génico normal.**

- Dominios para: PI3 quinasa, FAT, cremallera de leucina, FATC, enlace a p53.
- Lugar de unión para: c-abl
- Otras homologías: DNA-PK, ATR/MEC1, MEI41, Rad3, TEL1, FRAP
- Sustratos para fosforilación: p53, Chk2, MDM2, 53BP1, SMC1, BRCA1, FANCD2, H2AX, c-abl, nibrina, Mre11, PHAS-1
- Funciones: Detecta las roturas de DNA de doble hebra y coordina puntos de control del ciclo celular previos a la reparación.

### **Producto génico anormal.**

- La ATM serín-proteín quinasa está ausente por inmunoblotting en el 95% de los individuos.
- El mRNA de ATM está presente en más del 99% de individuos.
- Algunas mutaciones, especialmente mutaciones sin sentido, producen un efecto “dominante negativo”.
- La proteína ATM con “quinasa muerta” está presente en cantidades normales raramente (~1%) en los individuos con A-T.

## **Recursos.**

GeneReviews proporciona información sobre organizaciones nacionales seleccionada y recursos para beneficios del lector. GeneReviews no es responsable de la información proporcionada por otras organizaciones. –ED

- **A-T Children's Project**  
668 S Military Trail  
Deerfield Beach, FL 33442  
**Phone:** 800-5-HELP-AT (800-543-5728); 954-481-6611  
**Fax:** 954-725-1153  
**Email:** [info@atcp.org](mailto:info@atcp.org)  
[www.atcp.org](http://www.atcp.org)
- **A-T Medical Research Foundation**  
5241 Round Meadow Road  
Hidden Hills, CA 91302

**Phone:** 818-704-8146

- **The A-T Project**  
3002 Enfield Road  
Austin, Texas 78703-3605  
**Phone:** 512-472-4892  
**Fax:** 512-472-4892  
**Email:** A-Tproject@austin.rr.com  
[www.atproject.org](http://www.atproject.org)
- **Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ)**  
[Ataxia-Telangiectasia](#)
- **National Library of Medicine Genetics Home Reference**  
[Ataxia-telangiectasia](#)
- **NCBI Genes and Disease**  
[Ataxia-telangiectasia](#)
- **National Ataxia Foundation**  
2600 Fernbrook Lane; Suite 119  
Minneapolis, MN 55447  
**Phone:** 763-553-0020  
**Fax:** 763-553-0167  
**Email:** naf@ataxia.org  
[www.ataxia.org](http://www.ataxia.org)

 [Resources Printable Copy](#)

## Referencias

[PubMed](#)

### Published Statements and Policies Regarding Genetic Testing

No specific guidelines regarding genetic testing for this disorder have been developed.

### Literature Cited

- Athma P, Rappaport R, Swift M (1996) Molecular [genotyping](#) shows that ataxia-telangiectasia [heterozygotes](#) are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 92:130-4 [[Medline](#)]
- Bernstein JL, Teraoka S, Haile RW, Borresen-Dale AL, Rosenstein BS, Gatti RA, Diep AT, Jansen L, Atencio DP, Olsen JH, Bernstein L, Teitelbaum SL, Thompson WD, Concannon P (2003) Designing and implementing quality control for multi-center [screening](#) of [mutations](#) in the ATM [gene](#) among women with breast cancer. *Hum Mutat* 21:542-50 [[Medline](#)]

- Boder E (1985) Ataxia-telangiectasia: an overview. In: RA Gatti, M Swift (eds) Ataxia-telangiectasia: Genetics, Neuropathy, and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood. Alan R Liss, New York, pp 1-63
- Bretsky P, Haiman CA, Gilad S, Yahalom J, Grossman A, Paglin S, Van Den Berg D, Kolonel LN, Skaliter R, Henderson BE (2003) The relationship between twenty missense ATM variants and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12:733-8 [[Medline](#)]
- Butch AW, Chun HH, Nahas SA, Gatti RA (2004) Immunoassay to measure ataxia-telangiectasia mutated [protein](#) in cellular lysates. *Clin Chem* 50:2302-8 [[Medline](#)]
- Campbell C, Mitui M, Eng L, Coutinho G, Thorstenson Y, Gatti RA (2003) ATM [mutations](#) on distinct SNP and STR [haplotypes](#) in ataxia-telangiectasia patients of differing ethnicities reveal ancestral [founder effects](#). *Hum Mutat* 21:80-5 [[Medline](#)]
- Chenevix-Trench G, Dork T, Scott C, Hopper J (2002) RESPONSE: RE: [Dominant negative](#) ATM [mutations](#) in breast cancer families. *J Natl Cancer Inst* 94:952 [[Medline](#)]
- Chun HH and Gatti RA (2004) Ataxia-telangiectasia, an evolving [phenotype](#). *DNA Repair (Amst)* 3:1187-96 [[Medline](#)]
- Chun HH, Sun X, Nahas SA, Teraoka S, Lai CH, Concannon P, Gatti RA (2003) Improved [diagnostic testing](#) for ataxia-telangiectasia by immunoblotting of nuclear lysates for ATM [protein](#) expression. *Mol Genet Metab* 80:437-43 [[Medline](#)]
- Concannon P (2002) ATM heterozygosity and cancer risk. *Nat Genet* 32:89-90 [[Medline](#)]
- Concannon P and Gatti RA (1997) Diversity of ATM [gene mutations](#) detected in patients with ataxia-telangiectasia. *Hum Mutat* 10:100-7 [[Medline](#)]
- Coutinho G, Mitui M, Campbell C, Costa Carvalho BT, Nahas S, Sun X, Huo Y, Lai CH, Thorstenson Y, Tanouye R, Raskin S, Kim CA, Llerena J Jr, Gatti RA (2004) Five [haplotypes](#) account for fifty-five percent of ATM [mutations](#) in Brazilian patients with ataxia telangiectasia: seven [new mutations](#). *Am J Med Genet A* 126:33-40 [[Medline](#)]
- Curry CJ, O'Lague P, Tsai J, Hutchison HT, Jaspers NG, Wara D, Gatti RA, Hutchinson HT (1989) ATFresno: a [phenotype](#) linking ataxia-telangiectasia with the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Hum Genet* 45:270-5 [[Medline](#)]
- Date H, Onodera O, Tanaka H, Iwabuchi K, Uekawa K, Igarashi S, Koike R, Hiroi T, Yuasa T, Awaya Y, Sakai T, Takahashi T, Nagatomo H, Sekijima Y, Kawachi I, Takiyama Y, Nishizawa M, Fukuhara N, Saito K, Sugano S, Tsuji S (2001) Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by [mutations](#) in a new HIT superfamily [gene](#). *Nat Genet* 29:184-8 [[Medline](#)]

- Dork T, Bendix-Waltes R, Wegner RD, Stumm M (2004) Slow progression of ataxia-telangiectasia with double missense and in frame [splice mutations](#). *Am J Med Genet* 126A:272-7 [[Medline](#)]
- Easton DF (1994) Cancer risks in A-T [heterozygotes](#). *Int J Radiat Biol* 66:S177-82 [[Medline](#)]
- Eclache V, Caulet-Maugendre S, Poirel HA, Djemai M, Robert J, Lejeune F, Raphael M (2004) Cryptic [deletion](#) involving the ATM [locus](#) at 11q22.3 approximately q23.1 in B-cell chronic lymphocytic leukemia and related disorders. *Cancer Genet Cytogenet* 152:72-6 [[Medline](#)]
- Ersoy F, Berkel AI, Sanal O, Oktay H (1991) Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia-telangiectasia. *Turk J Pediatr* 33:205-15 [[Medline](#)]
- Fang NY, Greiner TC, Weisenburger DD, Chan WC, Vose JM, Smith LM, Armitage JO, Mayer RA, Pike BL, Collins FS, Hacia JG (2003) Oligonucleotide microarrays demonstrate the highest frequency of ATM [mutations](#) in the mantle cell subtype of lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:5372-7 [[Medline](#)]
- Farr AK, Shalev B, Crawford TO, Lederman HM, Winkelstein JA, Repka MX (2002) Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol* 134:891-6 [[Medline](#)]
- FitzGerald MG, Bean JM, Hegde SR, Unsal H, MacDonald DJ, Harkin DP, Finkelstein DM, Isselbacher KJ, Haber DA (1997) [Heterozygous](#) ATM [mutations](#) do not contribute to early onset of breast cancer. *Nat Genet* 15:307-10 [[Medline](#)]
- Gatti RA (2002) Ataxia-telangiectasia. In: Vogelstein B, Kinzler KW (eds) *The Genetic Basis of Human Cancer*. McGraw-Hill, New York, pp 239-65
- Gatti RA, Becker-Catania S, Chun HH, Sun X, Mitui M, Lai CH, Khanlou N, Babaei M, Cheng R, Clark C, Huo Y, Udari NC, Iyer RK (2001) The pathogenesis of ataxia-telangiectasia. Learning from a Rosetta stone. *Clin Rev Allergy Immunol* 20:87-108 [[Medline](#)]
- Gatti RA, Petersen K, Novak J, Chen X, Tang-Chen L, Liang T, Lange E, Lange K (1993) Prenatal [genotyping](#) of ataxia-telangiectasia. *Lancet* 342:376 [[Medline](#)]
- Geoffroy-Perez B, Janin N, Ossian K, Lauge A, Croquette MF, Griscelli C, Debre M, Bressac-de-Paillerets B, Aurias A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N (2001) Cancer risk in [heterozygotes](#) for ataxia-telangiectasia. *Int J Cancer* 93:288-93 [[Medline](#)]
- Hernandez D, McConville CM, Stacey M, Woods CG, Brown MM, Shutt P, Rysiecki G, Taylor AM (1993) A family showing no evidence of [linkage](#) between the ataxia telangiectasia [gene](#) and [chromosome](#) 11q22-23. *J Med Genet* 30:135-40 [[Medline](#)]
- Huo YK, Wang Z, Hong JH, Chessa L, McBride WH, Perlman SL, Gatti RA (1994) Radiosensitivity of ataxia-telangiectasia, X-linked agammaglobulinemia,

and related syndromes using a modified colony survival assay. *Cancer Res* 54:2544-7 [[Medline](#)]

- Lai CH, Chun HH, Nahas SA, Mitui M, Gamo KM, Du L, Gatti RA (2004) Correction of ATM [gene](#) function by aminoglycoside-induced read-through of premature termination [codons](#). *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:15676-81 [[Medline](#)]
- Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO (1999) Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. *Ann Neurol* 46:287-95 [[Medline](#)]
- Liberzon E, Avigad S, Stark B, Zilberstein J, Freedman L, Gorfine M, Gavriel H, Cohen IJ, Goshen Y, Yaniv I, Zaizov R (2004) Germ-line ATM [gene](#) alterations are associated with susceptibility to [sporadic](#) T-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *Genes Chromosomes Cancer* 39:161-6 [[Medline](#)]
- McConville CM, Stankovic T, Byrd PJ, McGuire GM, Yao QY, Lennox GG, Taylor MR (1996) [Mutations](#) associated with variant [phenotypes](#) in ataxia-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 59:320-30 [[Medline](#)]
- Mitui M, Campbell C, Coutinho G, Sun X, Lai CH, Thorstenson Y, Castellvi-Bel S, Fernandez L, Monros E, Carvalho BT, Porras O, Fontan G, Gatti RA (2003) Independent mutational events are rare in the ATM gene: [haplotype](#) prescreening enhances [mutation](#) detection rate. *Hum Mutat* 22:43-50 [[Medline](#)]
- Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Uchida E, Gibson T, Mendonca P, Costa M, Barros J, Yanagisawa T, Watanabe M, Ikeda Y, Aoki M, Nagata T, Coutinho P, Sequeiros J, Koenig M (2001) The [gene](#) mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn- finger [protein](#) aprataxin. *Nat Genet* 29:189-93 [[Medline](#)]
- Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, Le Ber I, Moniz JC, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schols L, Pandolfo M, Schulz JB, Pouget J, Calvas P, Shizuka-Ikeda M, Shoji M, Tanaka M, Izatt L, Shaw CE, M'Zahem A, Dunne E, Bomont P, Benhassine T, Bouslam N, Stevanin G, Brice A, Guimaraes J, Mendonca P, Barbot C, Coutinho P, Sequeiros J, Durr A, Warter JM, Koenig M (2004) Senataxin, the ortholog of a yeast [RNA](#) helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet* 36:225-7 [[Medline](#)]
- Nahas SA, Lai CH, Gatti RA (2005) Post-irradiation phosphorylation of structural maintenance [chromosome](#) 1 (SMC1) is independent of the Fanconi [protein](#) pathway. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1167-72 [[Medline](#)]
- Nemeth AH, Bochukova E, Dunne E, Huson SM, Elston J, Hannan MA, Jackson M, Chapman CJ, Taylor AM (2000) [Autosomal recessive](#) cerebellar ataxia with oculomotor apraxia (ataxia-telangiectasia-like syndrome) is linked to [chromosome](#) 9q34. *Am J Hum Genet* 67:1320-6 [[Medline](#)]
- Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM (2004) Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 144:505-11 [[Medline](#)]



- O'Driscoll M, Cerosaletti KM, Girard PM, Dai Y, Stumm M, Kysela B, Hirsch B, Gennery A, Palmer SE, Seidel J, Gatti RA, Varon R, Oettinger MA, Neitzel H, Jeggo PA, Concannon P (2001) [DNA](#) ligase IV [mutations](#) identified in patients exhibiting developmental delay and immunodeficiency. *Mol Cell* 8:1175-85 [[Medline](#)]
- Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen-Dale AL, Brondum-Nielsen K, Hammarstrom L, Kleinerman R, Kaariainen H, Lonnqvist T, Sankila R, Seersholm N, Tretli S, Yuen J, Boice JD Jr, Tucker M (2001) Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 93:121-7 [[Medline](#)]
- Paterson MC, MacFarlane SJ, Gentner NE, et al (1985) Cellular hypersensitivity to chronic gamma-radiation in cultured fibroblasts from ataxia-telangiectasia [heterozygotes](#). In: Gatti RA, Swift M (eds) *Ataxia-Telangiectasia: Genetics, Neuropathology, and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood*. Alan R Liss, New York, pp 73-87
- Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA (2003) Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol* 10:173-82 [[Medline](#)]
- Pitts SA, Kullar HS, Stankovic T, Stewart GS, Last JI, Bedenham T, Armstrong SJ, Piane M, Chessa L, Taylor AM, Byrd PJ (2001) hMRE11: [genomic](#) structure and a null [mutation](#) identified in a transcript protected from nonsense-mediated mRNA decay. *Hum Mol Genet* 10:1155-62 [[Medline](#)]
- Sanal O, Ersoy F, Yel L, Tezcan I, Metin A, Ozyurek H, Gariboglu S, Fikrig S, Berkel AI, Rijkers GT, Zegers BJ (1999) Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 19:326-34 [[Medline](#)]
- Scott SP, Bendix R, Chen P, Clark R, Dork T, Lavin MF (2002) [Missense mutations](#) but not allelic variants alter the function of ATM by [dominant](#) interference in patients with breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:925-30 [[Medline](#)]
- Shackelford RE, Manuszak RP, Johnson CD, Hellrung DJ, Link CJ, Wang S (2004) Iron chelators increase the resistance of Ataxia telangeictasia cells to oxidative stress. *DNA Repair (Amst)* 3:1263-72 [[Medline](#)]
- Sommer SS, Buzin CH, Jung M, Zheng J, Liu Q, Jeong SJ, Moulds J, Nguyen VQ, Feng J, Bennett WP, Dritschilo A (2002) Elevated frequency of ATM [gene missense mutations](#) in breast cancer relative to ethnically matched controls. *Cancer Genet Cytogenet* 134:25-32 [[Medline](#)]
- Spring K, Ahangari F, Scott SP, Waring P, Purdie DM, Chen PC, Hourigan K, Ramsay J, McKinnon PJ, Swift M, Lavin MF (2002) Mice [heterozygous](#) for [mutation](#) in *Atm*, the [gene](#) involved in ataxia- telangiectasia, have heightened susceptibility to cancer. *Nat Genet* 32:185-90 [[Medline](#)]
- Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, Bedenham T, Bradwell AR, Easton DF, Lennox GG, Haites N, Byrd PJ, Taylor

- AM (1998) ATM [mutations](#) and [phenotypes](#) in ataxia-telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. *Am J Hum Genet* 62:334-45 [[Medline](#)]
- Stewart GS, Maser RS, Stankovic T, Bressan DA, Kaplan MI, Jaspers NG, Raams A, Byrd PJ, Petrini JH, Taylor AM (1999) The [DNA](#) double-strand break repair [gene](#) hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* 99:577-87 [[Medline](#)]
  - Stilgenbauer S, Schaffner C, Winkler D, Ott G, Leupolt E, Bentz M, Moller P, Muller-Hermelink HK, James MR, Lichter P, Dohner H (2000) The ATM [gene](#) in the pathogenesis of mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 11 Suppl 1:127-30 [[Medline](#)]
  - Sun X, Becker-Catania SG, Chun HH, Hwang MJ, Huo Y, Wang Z, Mitui M, Sanal O, Chessa L, Crandall B, Gatti RA (2002) Early diagnosis of ataxia-telangiectasia using [radiosensitivity testing](#). *J Pediatr* 140:724-31 [[Medline](#)]
  - Swift M (1985) Genetics and epidemiology of ataxia-telangiectasia. In: Gatti RA, Swift M (eds) *Ataxia-Telangiectasia: Genetics, Neuropathology, and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood*. Alan R Liss, New York, pp 133-44
  - Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL (1991) Incidence of cancer in 161 families [affected](#) by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 325:1831-6 [[Medline](#)]
  - Tangsinmankong N, Wayne AS, Howenstine MS, Washington KR, Langston C, Gatti RA, Good RA, Nelson RP Jr (2001) Lymphocytic interstitial pneumonitis, elevated IgM concentration, and hepatosplenomegaly in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 138:939-41 [[Medline](#)]
  - Telatar M, Wang Z, Udar N, Liang T, Bernatowska-Matuszkiewicz E, Lavin M, Shiloh Y, Concannon P, Good RA, Gatti RA (1996) Ataxia-telangiectasia: [mutations](#) in ATM cDNA detected by protein-truncation [screening](#). *Am J Hum Genet* 59:40-4 [[Medline](#)]
  - Teraoka SN, Malone KE, Doody DR, Suter NM, Ostrander EA, Daling JR, Concannon P (2001) Increased frequency of ATM [mutations](#) in breast carcinoma patients with early onset disease and positive [family history](#). *Cancer* 92:479-87 [[Medline](#)]
  - Thorstenson YR, Roxas A, Kroiss R, Jenkins MA, Yu KM, Bachrich T, Muhr D, Wayne TL, Chu G, Davis RW, Wagner TM, Oefner PJ (2003) Contributions of ATM [mutations](#) to [familial](#) breast and ovarian cancer. *Cancer Res* 63:3325-33 [[Medline](#)]
  - Woods CG and Taylor AM (1992) Ataxia telangiectasia in the British Isles: the clinical and laboratory features of 70 [affected](#) individuals. *Q J Med* 82:169-79 [[Medline](#)]

- Yamaguchi M, Yamamoto K, Miki T, Mizutani S, Miura O (2003) T-cell prolymphocytic leukemia with der(11)t(1;11)(q21;q23) and ATM deficiency. *Cancer Genet Cytogenet* 146:22-6 [[Medline](#)]

## Author Information

Richard A Gatti, MD  
Department of Pathology  
David Geffen School of Medicine at UCLA  
Los Angeles

## Revision History

- 15 February 2005 (me) Comprehensive update posted to live Web site
- 10 April 2003 (cd) Revision: [sequence analysis](#) available
- 8 October 2002 (me) Comprehensive update posted to live Web site
- 19 March 1999 (pb) Review posted to live Web site
- 13 April 1998 (rg) Original submission

---

[Contact](#)  
[GeneTests](#)

**[Copyright© 1993-2005, All Rights Reserved](#)**  
**University of Washington, Seattle**  
**[Terms of Use](#)**

---

**[Funding Support](#)**  
[National Library of Medicine, NIH](#)  
[National Human Genome Research Institute,](#)  
[NIH](#)

**[Sponsoring Institution](#)**  
[University of Washington](#)  
Seattle, Washington