

HOSPITAL INFANTIL "SAN JUAN DE DIOS", DE CAMAGÜEY

*Ataxia-telangiectasia**II.-Estudio inmunológico y bioquímico de cuatro pacientes
y once miembros de su familia*

Por los Dres.:

MANUEL AMADOR,^(*) MARÍA ELINA MOLINA,^(**)
ALEJANDRO MUZHICHENKO,^(***) IGOR NIKOLAIEVICH,^(****)
MIGUEL BALAYAN,^(*****) Y RAÚL PÉREZ ATENCIO,^(*****)

INTRODUCCION

Una de las más importantes manifestaciones del síndrome de Louis Bar o ataxia-telangiectasia (A-T) es la disproteinemia, que se basa en un defecto del metabolismo proteico no aclarado todavía. Esto parece reflejarse fundamentalmente en los valores de gammaglobulina y en las cifras y relaciones entre sus distintas fracciones, que para dar mayor interés a estos hechos, no siempre son iguales ni guardan entre sí iguales relaciones.

(*) 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" de Camagüey, Cuba.

(***) Profesor Consultante en Bioquímica del Hospital Docente "V. I. Lenin", de Holguín, Oriente, Cuba.

(****) Profesor Consultante en Fisiopatología del Hospital Docente "V. I. Lenin", Holguín, Oriente, Cuba.

(*****) Profesor Consultante, Departamento de Virología del Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología, Infanta y Crucero, Habana 6, Cuba.

(*****) Jefe del Laboratorio del Hospital Infantil Docente "William Soler", Ave. San Francisco 10112, Habana 8, Cuba.

Aunque muchos autores señalan la existencia de hipogammaglobulinemia en estos pacientes,^{6,12,25,28} no es menos cierto que no faltan reportes de casos de A-T con gammaglobulina normal⁹ y otros con hipergammaglobulinemia.²³ De las fracciones inmunoglobulínicas, la que más ha llamado la atención es precisamente la Ig-A cuyo déficit o ausencia total en el suero de estos enfermos fue descrito originalmente por *Thieffry*.⁴⁹

Precisamente, a cuenta de la producción insuficiente de Ig-A se explica la disminución en la reacción inmunitaria de los enfermos de A-T respecto a los agentes bacterianos y virales que provocan graves infecciones sobre todo de las vías respiratorias, ya que recientemente se ha demostrado que por lo menos la actividad antiviral de las secreciones nasofaríngeas de personas normales estaba asociada a las Ig-A,^{5,5,40,52} y que, al parecer, el anticuerpo local presente en las secreciones respiratorias puede ser el primer factor en la resistencia del huésped al ataque de los virus respiratorios.

Se ha descrito la hiperaminoaciduria en la A-T,^{23,35} y la alcaptonuria,³⁵ pero

queda oscuro el problema del carácter de las alteraciones del contenido de aminoácidos libres en sangre. Conjuntamente, el defecto en el metabolismo proteico en la A-T hace pensar que existan también alteraciones en el metabolismo de ciertos aminoácidos.

El timo desempeña un papel fundamental en la integración de la capacidad inmunológica de las células formadoras de anticuerpos, y en la normal estructuración del sistema linfóide,^{1,2,7,25,28,33} teniendo un valor particular en lo referente al desarrollo de la inmunidad tisular, que se expresa clínicamente por un anormal rechazo de los homotransplantes de piel,^{27,42} hecho que se ha aplicado a las técnicas de transplante de órganos,^{22,27,29,42,46} así como también se expresa en una ausente respuesta a diversos antígenos.³⁴ La hipoplasia o aplasia del timo en la A-T, por lo visto, representa uno de los más importantes factores patogénicos de la afectada inmunidad antiinfecciosa y tisular, en tal grado que se considera esta alteración primaria del tejido linfóide como el hecho fundamental que determina todos los elementos del cuadro clínico y humoral de la afección.^{4,28,43}

La transmisión hereditaria de la A-T es de tipo recesivo autosómico, lo que hace de particular interés la detección del heterocigote, hecho que nos ha llevado a realizar el estudio comparativo de una serie de índices bioquímicos e inmunológicos en 4 enfermos de A-T y sus familiares que no han manifestado ningún síntoma clínico de la enfermedad. De modo que la tarea del análisis consistió en estudiar la composición proteica, de aminoácidos y de fosfolípidos del suero de los pacientes, comparar los datos obtenidos con los síntomas clínicos de la enfermedad y con los índices de la reacción inmunológica, y también comparar los datos obtenidos de los aná-

lisis especiales de los pacientes con los índices análogos de sus familiares sanos con y sin rasgos clínicos heterocigóticos.

MATERIAL Y METODO

El árbol genealógico de las personas examinadas está representado en el Gráfico I y es el resultado de reducir el del trabajo precedente.

El estudio se realizó en los 4 enfermos de A-T y en once de sus familiares, y consistió en las siguientes investigaciones, la mayoría de las cuales realizamos a todos los ahí relacionados:

Proteínas totales en sueros: Fueron determinadas por el método de *Natelson*³¹

Fracciones proteicas del suero: Fueron determinadas por electroforesis en papel buffer-barbiturato, a pH 8.6, intensidad eléctrica 0.25 mA x 1 cm. del diámetro transversal de una tira de papel, en aparato para electroforesis horizontal, coloreadas con amido negro, y la determinación cuantitativa por el método de *Gurrich*.³⁷

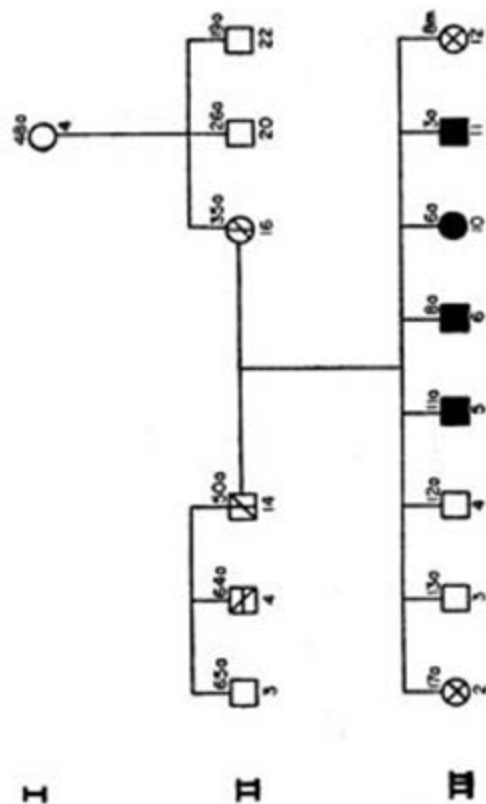
Fraccionamiento de las inmunoglobulinas: Utilizamos el método de inmunoelectroforesis según la técnica descrita originalmente por *Grabar y Williams*³² con las adaptaciones introducidas por *Granados, Masopust y Pérez Atencio*³⁴

Aminoácidos libres del suero sanguíneo: La determinación cualitativa y cuantitativa fue hecha por el método de *Pasjina*³⁴ en la cromatografía ascendente en papel después de previa precipitación de las proteínas del suero. La identificación de los aminoácidos se efectuó con la ayuda de la mezcla patrón de los aminoácidos testigos. Los cromatogramas fueron revelados por la solución de ninhidrina.

Aminoácidos en orina: Fueron determinados cualitativamente por el método análogo al que hemos usado en la deter-

ATAXIA TELANGIECTASIA: GENEALOGIA DE LOS FAMILIARES ESTUDIADOS BIOQUIMICA E INMUNOLOGICAMENTE.

GRAFICA I



* EL ÁRBOL GENEALÓGICO COMPLETO APARECE EN LA PARTE I DE ESTE TRABAJO, (PÁGINA 541). EN ESTE, SE EXCLUYEN LOS FALLECIDOS Y LAS PERSONAS NO INVESTIGADAS BIOQUÍMICAMENTE O INMUNOLÓGICAMENTE.

minación de aminoácidos libres del suero sanguíneo. Cuantitativamente se empleó el método de Sorensen.

Fosfolípidos del suero sanguíneo: Han sido determinados por el método de Fiske-Subbarow,¹¹ después de previa mineralización del extracto lipídico. La cantidad de fósforo hallada ha sido calculada en lecitinas y expresada en mg%.

La prueba tuberculínica de Mantoux: Se realizó inyectando 0.1 ml. de tuberculina standarizada (PPD, RT-23) equivalente a 2 unidades intradérmica en la cara anterior del antebrazo derecho. La lectura se realizó a las 48 y 72 horas.

La prueba de Schick se realizó inyectando 0.1 ml. de toxina diftérica equivalente a 1/50 de la DLM intradérmica, en cara anterior del antebrazo, realizando una prueba de control en el lado opuesto. La lectura se realizó a las 24 horas y a los 5 días.

Homotrasplante de piel: Se realizó utilizando donantes sin parentesco alguno con los receptores. Pedazos completos de piel, de un tamaño aproximado de 5 por 2.5 cm. fueron trasplantados en la cara anteroexterna del muslo derecho en su tercio superior. El estado del homotrasplante se apreciaba por los signos externos.

Titulos de anticuerpos: El contenido de anticuerpos de los enfermos y los miembros de su familia contra los virus de poliomielitis, influenza y sarampión, se determinó en las pruebas de neutralización (PN) e inhibición de hemaglutinación (PIH). Los sueros, antes de ser titulados se calentaban a 50 grados centígrados durante 30 minutos. Las muestras de sueros, designadas para PIH fueron tratadas con suspensión de Kaolín al 25% para eliminar los inhibidores no específicos, y además, antes de ser titulados con el antígeno de sarampión en

PIH fueron adsorbidos con suspensión de hematíes de mono verde (*Cercopithecus aethiops*) a 10%

En todas las pruebas se usaban las diluciones al doble de los sueros, siendo los extremos de 1:10 a 1:320. Las muestras que no demostraron anticuerpos en la dilución 1:10 se consideraban como negativas.

La prueba de neutralización con los virus de poliomielitis se realizaba con cultivo en tejido de embrión humano. Tres tipos de poliovirus han sido utilizados representados por las cepas Mahoney (tipo I); MEF-1 (tipo II) y Saukett (tipo III), siendo tomados en las dosis de 100 a 320 TcD 50. Los resultados se registraban según la completa inhibición del efecto citopatogénico.

La prueba de inhibición de hemaglutinación con los virus de influenza se hacía según la técnica corriente con el uso de los hematíes de gallo. Como cepas de referencia han sido usadas las siguientes: PR-8 (Tipo A); Klim (Tipo A-1); Krasnodar 643 y England (Tipo A-2) Johannesburgo (Tipo B) y 1233 (Tipo C).

La prueba de inhibición de hemaglutinación con el virus de sarampión se realizó según la técnica propuesta por Togo.¹² En la misma se usaron hematíes de mono verde. El antígeno hemaglutinante fue preparado en el Instituto de Preparaciones Virales de Moscú y gentilmente cedido por la Dra. Dosser E. M.

La biopsia de ganglio linfático fue realizada a nivel de la región inguinal en todos los pacientes portadores del síndrome A-T.

RESULTADOS

Proteínas séricas:

Fue posible comparar los datos obtenidos del examen de suero de los niños y de los familiares con los resultados de

un grupo control tomando en cuenta las indicaciones de una serie de investigadores como Notti,²³ Montero y col.²⁰ y Todarov,²⁴ acerca de la casi idéntica distribución de las fracciones proteicas electroforéticas en los niños desde los primeros meses de la vida y en los adultos hasta los 50 años. Los resultados del examen del suero de los donantes fueron sometidos al análisis estadístico.

En la Tabla 1 están representados los datos acerca de los valores de proteínas totales y de las fracciones electroforéticas en los niños con los síntomas de A-T en comparación con los resultados del grupo control. De los 4 pacientes estudiados, sólo 1 (caso 3) mostró disminución del nivel de proteínas totales. En el resto de los enfermos la cifra se mantenía dentro de los límites normales (6.7-7 gm%). La concentración de albúmina sérica era baja en 3 casos, sobre todo los casos 1 y 3.

No hemos descubierto alteraciones esenciales de las fracciones globulínicas alfa 1 y alfa 2. Solamente en el caso 4 hallamos un aumento moderado de la alfa 2 globulina (12.8%).

En 3 pacientes (casos 2, 3 y 4) se encontraron beta globulinas dentro de límites normales y solamente en el mayor de los enfermos se apreció una hiperbetaglobulinemia de 17.3%.

Nuestros datos demuestran la presencia de un nivel más alto de gammaglobulinas en el suero de todos los pacientes de A-T estudiados, al compararlos con las personas del grupo control. La hiper gammaglobulinemia fue moderada en los casos 3 y 4 y más notable en 1 y 2.

Como se ve, según los datos representados, en todos los casos se señala la disproteinemia, expresada por la hipalbuminemia y la hiper gammaglobuli-

nemia de distintos grados de intensidad. De acuerdo con este hecho, la correlación entre la albúmina y la suma de globulinas en los niños enfermos ha sido considerablemente más baja (0.59-1.16) en comparación con el grupo control (1.50).

Se hizo un estudio similar de 11 familiares no afectados del síndrome A-T, entre los cuales había 5 con rasgos heterocigóticos clínicos (Tabla 1). Las proteínas totales en todos los familiares estudiados se encontraba dentro de límites normales (6.7-7.69 gm%).

Según nuestros datos, la cifra de albúminas séricas en la mayoría de los casos no estaba baja, excepto en los miembros de la familia de mayor edad como el padre y sobre todo los tíos paternos.

Como se aprecia en la tabla 1 las cifras de alfa 1 y alfa 2 globulinas fue normal excepto en un tío paterno en que llegó a 8.4 % y en la madre donde llegó a 6.5, en lo referente a alfa 1. La beta globulina estaba muy elevada en los dos tíos paternos, llegando en ambos hasta un 18%.

En lo que respecta a gammaglobulinas, vemos que en la mayoría de estos familiares existe una tendencia a la hiper gammaglobulinemia, que es evidente en 6 de ellos, de los cuales hay 2 hermanos, los padres y dos tíos, uno de cada ascendencia. Estos cambios llevan a una alteración proporcional que determina la caída del coeficiente A/G hecho que se aprecia también en estos sujetos.

Fraccionamiento de las inmunoglobulinas séricas:

En ninguno de los sujetos investigados fue posible detectar la línea de precipitación correspondiente a la inmunoglobulina A. En 2 de los enfermos hubo elevación sustancial de la Ig-G y en tres de

TABLA 1: ATAXIA-TELANGIECTASIA

FRACCIONES PROTEICAS DEL SUERO EN 4 ENFERMOS Y 11 FAMILIARES(*)

| Sujetos Investig. | Edad | Prot. Total | Alb. | GLOBULINAS | | | | Coef. A/G | |
|---------------------|-------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|------|
| | | | | α_1 | α_2 | β | γ | | |
| Grupo Control | 17-48 | gm% % | 7.5 100.0 | 4.50 60.0 | 0.35 4.6 | 0.54 7.2 | 0.76 10.1 | 1.35 18.1 | 1.50 |
| Caso No. 1 (III-5) | 11 | gm% % | 6.7 100.0 | 2.49 37.0 | 0.22 3.2 | 0.62 9.3 | 1.16 17.3 | 2.21 33.2 | 0.59 |
| Caso No. 2 (III-6) | 8 | gm% % | 7.0 100.0 | 3.20 46.2 | 0.29 4.2 | 0.51 7.3 | 0.90 13.1 | 2.00 29.2 | 0.84 |
| Caso No. 3 (III-10) | 5 | gm% % | 5.9 100.0 | 2.84 48.2 | 0.40 6.8 | 0.70 11.8 | 0.71 12.0 | 1.25 21.2 | 0.92 |
| Caso No. 4 (III-11) | 3 | gm% % | 6.7 100.0 | 3.60 53.9 | 0.35 5.2 | 0.62 9.2 | 0.65 9.7 | 1.48 22.2 | 1.16 |
| Abuela (I-4) | 48 | gm% % | 7.3 100.0 | 3.97 54.3 | 0.40 5.8 | 0.56 7.7 | 0.90 12.8 | 1.47 19.4 | 1.19 |
| Tío pat. (II-3) | 65 | gm% % | 7.0 100.0 | 2.90 41.7 | 0.59 8.4 | 0.66 9.4 | 1.28 18.3 | 1.57 22.2 | 0.70 |
| Tío pat. (II-4) | 64 | gm% % | 6.7 100.0 | 3.13 46.9 | 0.35 5.1 | 0.71 10.4 | 1.20 18.0 | 1.31 19.6 | 0.90 |
| Padre (II-14) | 50 | gm% % | 7.3 100.0 | 3.63 49.6 | 0.36 5.0 | 0.60 8.2 | 0.98 13.5 | 1.73 23.7 | 0.98 |
| Madre (II-16) | 35 | gm% % | 7.6 100.0 | 3.96 52.0 | 0.49 6.5 | 0.53 6.9 | 0.89 11.8 | 1.73 22.8 | 1.08 |
| Tío mat. (II-20) | 24 | gm% % | 6.7 100.0 | 3.78 56.2 | 0.33 5.0 | 0.50 7.6 | 0.70 10.5 | 1.39 20.7 | 1.29 |
| Tío mat. (II-22) | 19 | gm% % | 7.0 100.0 | 3.86 55.2 | 0.34 4.8 | 0.45 6.4 | 0.77 10.8 | 1.60 22.8 | 1.23 |
| Hermana (III-2) | 17 | gm% % | 7.5 100.0 | 3.21 42.8 | 0.35 4.6 | 0.78 10.3 | 1.04 13.9 | 2.12 28.4 | 0.74 |
| Hermano (III-3) | 13 | gm% % | 7.0 100.0 | 3.87 55.3 | 0.28 4.2 | 0.52 7.6 | 0.67 9.7 | 1.66 23.2 | 1.23 |
| Hermano (III-4) | 12 | gm% % | 6.7 100.0 | 3.88 57.6 | 0.33 5.0 | 0.67 10.0 | 0.67 10.0 | 1.15 17.4 | 1.37 |
| Hermana (III-12) | 8m. | gm% % | 6.7 100.0 | 2.95 44.0 | 0.3 4.5 | 1.27 19.0 | 0.87 12.9 | 1.31 19.6 | 0.76 |

(*) El número de orden es el mismo de la Gráfica I.

ellos de la Ig-M. Seis de los familiares presentaron elevación de la Ig-G, pero en ninguno se apreció elevación de la Ig-M. Es de interés señalar que la paciente No. 3 una de las de evolución más tormentosa, tenía niveles normales de Ig-G e Ig-M. Los resultados completos en Tabla 2.

Aminoácidos libres del suero:

La composición cualitativa de los aminoácidos libres del suero en las personas examinadas fue muy semejante a la que han observado otros investigadores en individuos sanos.

El espectro de los aminoácidos libres en los casos que hemos examinado in-

cluía: taurina; cisteína y cistina; ornitina; lisina; histidina; asparaguina; ácido aspártico; arginina; glutamina; serina; glicina; ácido glutámico; treonina; alanina; tirosina; ácido alfa-amino butírico; triptófano; metionina; valina; fenilalanina y leucina e isoleucina. Los resultados aparecen en la Tabla 3.

En ningún caso fue posible detectar prolina ni hidroxiprolina.

De los 4 pacientes con A-T, en ninguno se encontró ornitina, ni ácido alfa-amino butírico ni triptófano. En tres de ellos no se halló tampoco alanina ni metionina, mientras que faltaron otros aminoácidos en otros pacientes aisladamente.

TABLA 2: ATAXIA-TELANGIECTASIA
FRACCIONAMIENTO DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN 4 ENFERMOS Y 10 FAMILIARES(*)

| Sujetos investigados | INMUNOGLOBULINAS | | |
|----------------------|------------------|---------|---------|
| | A | G | M |
| Caso No. 1 (III-5) | Ausente | Normal | Elevada |
| Caso No. 2 (III-6) | Ausente | Elevada | Elevada |
| Caso No. 3 (III-10) | Ausente | Normal | Normal |
| Caso No. 4 (III-11) | Ausente | Elevada | Elevada |
| Abuela (I-4) | Ausente | Normal | Normal |
| Tío pat. (II-4) | Ausente | Normal | Normal |
| Padre (II-14) | Ausente | Normal | Normal |
| Madre (II-16) | Ausente | Elevada | Normal |
| Tío mat. (II-20) | Ausente | Elevada | Normal |
| Tío mat. (II-22) | Ausente | Elevada | Normal |
| Hermana (III-2) | Ausente | Elevada | Normal |
| Hermano (III-3) | Ausente | Elevada | Normal |
| Hermano (III-4) | Ausente | Elevada | Normal |
| Hermana (III-12) | Ausente | Normal | Normal |

(*) El número de orden es el mismo de la Gráfica I.

TABLA 3: ATAXIA - TELANGIECTASIA

AMINOACIDOS LIBRES DEL SUERO EN 4 ENFERMOS Y 9 FAMILIARES(*)

| Sujetos Examinados | Aminoácidos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-------------|--------------------|----------|--------|-----------|------------|---------------|----------|-----------|--------|---------|-------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|----------------------|------------|-----------|--------|----------------|---------------------|------|
| | Taurina | Cisteína y Cistina | Ornitina | Lisina | Histidina | Asparagina | Ac. Aspartico | Arginina | Glutamina | Serina | Glicina | Sustancia A | Ac. Glutámico | Treonina | Alantina | Treonina | Alantina | Treonina | Sustancia B | Ac. α-Amino Butirico | Triptófano | Metionina | Valina | Penil-Alantina | Taurina e I-leucina | |
| Caso No. 1 | 0.62 | 0.62 | — | 0.71 | 0.67 | — | 0.45 | 1.15 | 0.98 | 0.58 | 0.66 | ÷ | — | 1.73 | — | 0.45 | + | — | — | — | — | — | 0.66 | 0.33 | 0.68 | |
| Caso No. 2 | 0.64 | 0.22 | — | 0.22 | 1.23 | 0.36 | — | 1.2 | 3.0 | 0.85 | 0.50 | — | 1.5 | 2.30 | 0.39 | 0.90 | — | — | — | — | — | 1.12 | 1.74 | 0.79 | 1.52 | |
| Caso No. 3 | — | 0.10 | — | — | 0.38 | 1.37 | — | 1.55 | 1.74 | 1.1 | 0.88 | ÷ | — | 1.15 | — | — | + | — | — | — | — | — | 0.90 | 0.05 | 1.15 | |
| Caso No. 4 | — | 0.78 | — | 1.82 | 1.01 | — | 0.49 | 0.52 | 2.10 | 0.55 | 1.81 | + | — | 3.16 | — | 0.31 | + | — | — | — | — | — | 1.15 | 0.74 | 1.53 | |
| (I-4) Abuela | 0.35 | 0.88 | — | 1.54 | 1.01 | 0.55 | — | 0.77 | 3.06 | 1.20 | 1.95 | — | — | 3.40 | 0.98 | 4.30 | — | — | — | — | 0.20 | — | 2.69 | 0.92 | 3.68 | |
| (II-3) Tío pat. | — | 1.58 | — | 2.02 | 1.39 | 0.60 | 2.83 | 6.00 | 5.30 | 4.70 | 5.30 | — | — | 1.80 | 2.10 | 3.32 | — | — | — | — | 2.30 | 2.70 | 10.0 | 3.50 | 7.40 | |
| (II-4) Tío pat. | 1.10 | 0.72 | — | 4.42 | 2.56 | 0.38 | 0.51 | 5.82 | 8.00 | 3.02 | 3.90 | + | — | 4.70 | 2.03 | 2.70 | — | — | — | — | — | 0.38 | 9.90 | 3.26 | 7.80 | |
| (II-14) Padre | 0.90 | 0.19 | — | 3.28 | 1.79 | 0.25 | 1.06 | 3.32 | 4.70 | 2.22 | 1.5 | — | 0.87 | 1.35 | 1.80 | 0.81 | — | — | — | — | 0.22 | — | — | 3.4 | 0.45 | 5.30 |
| (II-16) Madre | — | 0.24 | — | 0.68 | — | 0.75 | — | 0.58 | 1.82 | 1.95 | 0.5 | — | 0.45 | 1.02 | 1.05 | 3.12 | — | — | — | — | 0.19 | — | — | 1.07 | 0.01 | 0.92 |
| (II-20) Tío mat. | — | — | — | — | 0.78 | — | 1.68 | 2.90 | 2.10 | 1.12 | 1.8 | — | — | 3.18 | 1.40 | — | — | — | — | — | 0.40 | 0.87 | 3.80 | — | 5.30 | |
| (II-22) Tío mat. | — | 1.40 | — | — | 1.63 | — | — | 2.08 | 5.52 | 1.56 | 0.7 | — | 0.27 | 2.44 | 0.69 | 0.27 | — | — | — | — | — | — | 2.31 | 0.82 | 2.31 | |
| (III-3) Hermano | — | 0.85 | 0.15 | 0.77 | 0.22 | — | — | 0.67 | 2.25 | 1.0 | 1.0 | — | 2.77 | 2.27 | 0.38 | 0.14 | — | — | — | — | — | — | — | 1.03 | 0.45 | 1.82 |
| (III-4) Hermano | — | — | 0.78 | — | 0.56 | 0.33 | 1.10 | 0.50 | 2.52 | 0.26 | 0.91 | — | — | 0.36 | 0.76 | 0.40 | — | — | — | 0.26 | — | — | 0.56 | 0.02 | — | |

(*) El número de orden es el mismo de la Gráfica I.

En 3 enfermos de A-T (1,3 y 4), se encontraron en las cromatografías de suero, 2 sustancias que dan la reacción colorante con la ninhidrina. La primera, que hemos llamado sustancia A, ocupa una posición entre la glicina y el ácido glutámico, presentándose como una mancha color rosa-naranja, mientras la segunda, que hemos llamado sustancia B se localizaba entre la tirosina y el ácido alfa-aminobutírico, presentándose como mancha color rosa con matiz crema. Estas sustancias no han podido ser identificadas por nosotros.

En uno de los tíos paternos (II-3) se detectó también la presencia de sustancia A.

En 9 familiares donde se hicieron estos estudios hubo también variaciones en lo referente a los aminoácidos identificados en la cromatografía, pero en ningún otro exceptuando el ya referido fue posible detectar las sustancias no identificadas.

En la determinación cuantitativa de los aminoácidos libres del suero pudimos apreciar el aumento notable del ácido aspártico, la arginina y sobre todo la glutamina en uno de los tíos paternos y las bajas cifras de alanina, a veces ausente, y de tirosina, leucina e isoleucina en los enfermos de A-T.

Tiene gran interés el hecho de que la composición cuantitativa de los aminoácidos del suero en 2 hermanos sin síntomas clínicos de A-T, ni rasgos heterocigóticos al examen clínico es muy parecida a la que hemos observado en sus hermanos enfermos.

Aminoácidos urinarios:

La orina de los niños enfermos con A-T incluía constantemente los siguientes aminoácidos: ornitina, lisina, arginina, glutamina, serina, glicina, alanina, tirosina, ácido alfaaminobutírico, triptófano,

valina, fanilalanina, leucina e isoleucina.

En 2 casos ha sido identificada la taurina. No hemos podido determinar con el procedimiento utilizado las eliminaciones urinarias de cistina, cisteína, histidina, ácido glutámico y aspártico, treonina y metionina, prolina e hidroxiprolina.

La orina de los familiares no enfermos contenía aproximadamente el mismo espectro de aminoácidos, aunque en los niños examinados se encontraba cistina y faltaban ornitina, triptófano y fenilalanina.

En la orina de los adultos miembros de la familia no se halló cistina mientras se eliminaba constantemente ornitina, triptófano y fenilalanina. Tampoco se encontró prolina ni hidroxiprolina.

En ninguno de los enfermos ni en sus familiares hubo alcaptonuria.

En la determinación cuantitativa no pudo encontrarse hiperaminoaciduria, sino más bien los aminoácidos urinarios estuvieron en los niveles inferiores de normalidad. La aminoaciduria fue:

TABLA 4:

Determinación cuantitativa de aminoácidos en orina.

(Método de Sorensen): Valores normales: hasta 20 mg/Kg.

Caso 1: 5.8 mg/Kg.

Caso 2: 6.3 mg/Kg.

Caso 3: 6.1 mg/Kg.

Caso 4: 11.4 mg/Kg.

Fosfolípidos séricos:

El nivel de los fosfolípidos del suero oscila normalmente entre 150 y 230 mg%, según los datos de mayoría de los autores.³³ El suero de los controles estudiados contenía por término medio 182 ± 26 - mg%.

En los niños con el síndrome de A.T., ha sido evidente la esencial disminución de la concentración de fosfolípidos (56-104 mg%).

El suero de los niños que no presentaban síntomas de A.T. y también el suero del padre y de uno de los tíos paternos se caracterizó por el bajo contenido de fosfolípidos. En los demás casos o sea, los restantes familiares, el nivel de fosfolípidos se encontraba dentro de límites normales. Los resultados completos aparecen en la Tabla 5.

TABLA 5:
 ATAXIA - TELANGIECTASIA
 FOSFOLÍPIDOS DEL SUERO EN
 4 ENFERMOS Y 9 FAMILIARES*

| Sujetos Investigados | Edad | Lecitinas mg% |
|----------------------|-------|------------------|
| Grupo Control | 17-48 | 182 ± 26 |
| Caso No. 1 (III-5) | 11 | 96 |
| Caso No. 2 (III-6) | 8 | 56 |
| Caso No. 3 (III-10) | 5 | 104 |
| Caso No. 4 (III-11) | 3 | 100 |
| Abuela (I-4) | 48 | 88 |
| Tío paterno (II-3) | 65 | 167 |
| Tío paterno (II-4) | 64 | 117 |
| Padre (II-14) | 50 | 117 |
| Madre (II-16) | 35 | 164 |
| Tío materno (II-20) | 24 | 154 |
| Tío materno (II-22) | 19 | 168 |
| Hermano (III-3) | 13 | 88 |
| Hermano (III-4) | 12 | 92 |

(*) El número de orden es el mismo de la Gráfica I.

Prueba tuberculínica:

Todos los pacientes de A.T. fueron no reactivos a la prueba tuberculínica de Mantoux, siendo en los 4 pacientes de 0 mm., en las tres ocasiones en que se realizó. Es notable hacer resaltar el hecho de que el caso 1 es un tuberculoso complicado.

Prueba de Schick:

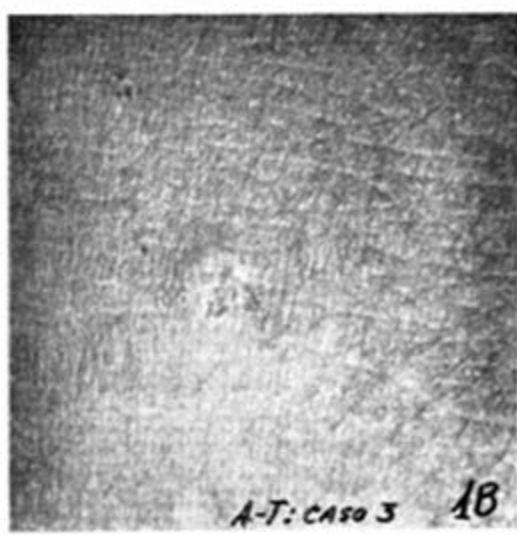
Se realizó prueba de Schick a todos los enfermos de A.T. El caso 1 fue negativo, mientras que en los otros tres hubo una reacción altamente positiva que evidencia la ausencia de antitoxina circulante. El caso 2 mostró una induración con eritema de 20 mm. de diámetro con una vesícula en su centro; el No. 3 hizo una induración con enrojecimiento de 12 mm. con necrosis central, y el No. 4 hizo una induración con eritema de 15 mm.

Todos los pacientes Schick positivos fueron entonces vacunados con el toxoide diftéricotetánico (Vacuna Duplex o D.T.), realizándose una nueva prueba de Schick a los 20 días de concluida la vacunación de dos dosis separadas por 4 semanas de intervalo. Esta segunda prueba fue también positiva en los tres pacientes, teniendo el caso 3 inclusive necrosis en el centro, lo cual evidencia el fallo en la producción de anticuerpos por estos pacientes después de la vacunación (Figs. 1A, 1B y 1C).

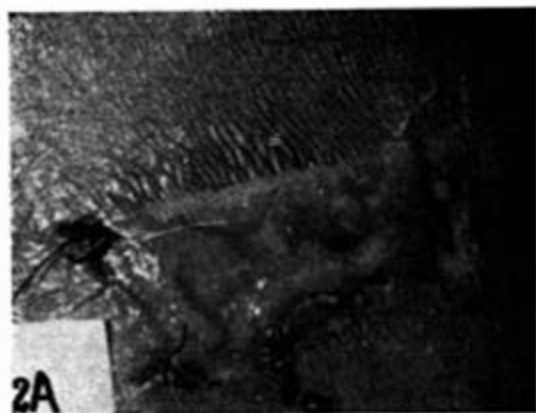
Homotrasplante de piel:

En el caso 1 no se realizó trasplante de piel. En el caso 2, el trasplante se mantuvo *in situ*, sin sufrir ninguna alteración hasta los 48 días. A partir de entonces, se pudo apreciar un desprendimiento parcial en uno de los bordes, que no progresó más allá, no habiendo ningún otro elemento indicativo de rechazo, ya que inclusive no se apreció en ningún momento signos de inflamación local. A los 120 días de realizado el trasplante es posible apreciar perfectamente el rectángulo más claro que marca el área correspondiente a la piel del donante (Figs. 2A y 2B).

En el caso No. 3 tampoco hubo ninguna alteración en el sitio del trasplante hasta el día 32 en que se apreció igual que en el caso anterior, un desprendimiento parcial que no progresó,



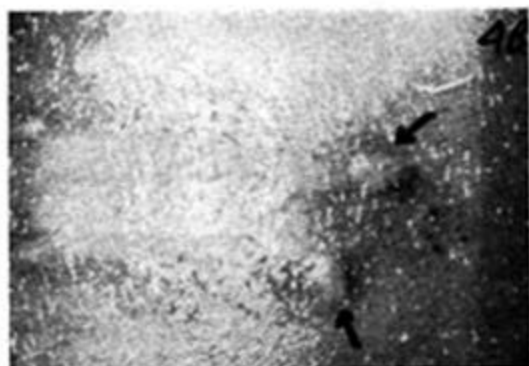
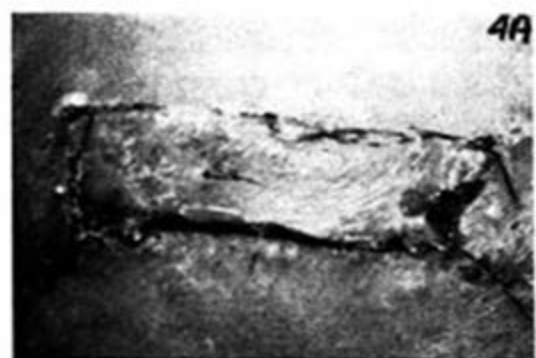
Figs. 1-A, 1-B y 1-C.—La composición fotográfica muestra la positividad de las pruebas de Schick en los pacientes 2, 3 y 4, respectivamente, afectados del síndrome de ataxia-telangiectasia. Las fotos corresponden a la prueba realizada 20 días después de concluida la vacunación con la vacuna Duplex (Texoide diftérico-tetánico). Obsérvese la induración de más de 15 mm, en los casos 2 y 4 y la necrosis central en el caso 3. En el caso 1 la prueba de Schick fue negativo, por lo cual no se realizó en él vacunación.



Figs. 2A y 2B.—Homotrasplante de piel en el caso No. 2. La primera foto muestra el estado del injerto a los 7 días. En la segunda se ve el área de piel injertada después de 120 días. Nótese como se delimita el rectángulo de color más claro. En este paciente hubo signos de rechazo parcial muy limitado, a los 48 días.



Fig. 3.—Homotrasplante de piel en el caso No. 3. La fotografía fue tomada a los 40 días, ocho días después de iniciado el rechazo parcial, que se limitó a las áreas necróticas señaladas por las flechas.



Figs. 4A y 4B.—Homotrasplante de piel en el caso No. 4, a los 7 días y a los 120. Las flechas en la Fig. 4B, indican los lugares donde hubo signos de rechazo, a partir del día 43°. Obsérvese el rectángulo de piel clara correspondiente al donante delimitarse claramente del resto de la piel del receptor. Este injerto prendió casi totalmente.

TABLA No. 6
 TITULOS DE ANTICUERPOS EN 4 ENFERMOS DE ATAXIA-TELANGIECTASIA
 Y 9 DE SUS FAMILIARES(*)

| Sujetos examinados | Poliovirus (P.N.) | | | Influenza (P.I.H.A.) | | | | | Sarampión (P.I.H.A.) | |
|---------------------|-------------------|------|------|----------------------|---------|------------|---------|---------|----------------------|--------|
| | I | II | III | A PR-3 | A1 Klim | A2 Kr. 643 | A2 Eng. | B Johan | | C 1233 |
| Caso No. 1 (III-5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Caso No. 2 (III-6) | 0 | 0 | 1:10 | 0 | 0 | 0 | 1:10 | 1:10 | 0 | 0 |
| Caso No. 3 (III-10) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Caso No. 4 (III-11) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Abuela (I-4) | 1:160 | 1:10 | 0 | 1:20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1:20 |
| Tío pat. (II-3) | 0 | 1:40 | 0 | 1:10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1:10 |
| Tío pat. (II-4) | 0 | 1:10 | 0 | 1:10 | 0 | 0 | 0 | 1:20 | 1:20 | 0 |
| Padre (II-14) | 0 | 1:10 | 0 | 1:10 | 0 | 0 | 0 | 1:20 | 1:20 | 0 |
| Madre (II-16) | 1:10 | 0 | 0 | 1:20 | 1:10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1:20 |
| Tío mat. (II-20) | 0 | 1:40 | 1:40 | 0 | 1:80 | 0 | 0 | 1:10 | 1:20 | 1:40 |
| Tío mat. (II-22) | 0 | 1:10 | 0 | 0 | 0 | 1:10 | 1:10 | 1:20 | 1:20 | 1:40 |
| Hermano (III-3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hermano (III-4) | 0 | 1:10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

(*) El número es el mismo de la Gráfica I.

o sea que el resto del injerto permanecía *in situ*. Tampoco aquí hubo signos locales de inflamación (Fig. No. 3).

En el caso No. 4 el desprendimiento parcial se inició a los 43 días, y fue muy discreto. Tampoco hubo reacción inflamatoria. A los 120 días puede apreciarse como casi la totalidad de la piel del donante permanece *in situ* lo que se constata por el rectángulo de coloración más clara en el sitio del trasplante (Figs. 4A y 4B).

Títulos de anticuerpos:

Los resultados de la investigación en los sueros en PN y PIH con los virus de poliomielitis, influenza y sarampión pueden verse en la Tabla 6.

Como se puede apreciar, los sueros de los niños enfermos (casos 1, 3 y 4) y su hermano (III-3) no tienen anticuerpos contra ninguno de los virus con que han sido investigados. Títulos muy bajos contra algunos virus se registraron en el caso 2 y en su hermano III-4, sujeto éste donde en realidad pueden considerarse nulos también. En los restantes familiares, el espectro de anticuerpos es más amplio y solamente en los tíos maternos encontramos títulos de nivel normal.

Llama la atención el hecho de que los anticuerpos neutralizantes contra los virus de la poliomielitis no se encontraron en 4 de los 6 niños estudiados y en 2 restantes no se encontraron títulos mayores de 1:10, a pesar de que dichos niños se han vacunado en todas las campañas antipoliomielíticas emprendidas recientemente donde se ha empleado la vacuna antipoliomielítica viva preparada de las cepas del Dr. Sabin.

Los anticuerpos inhibidores de hemaglutinación contra virus de sarampión no han sido hallados en 6 niños, a pesar de que 4 de ellos, 3 enfermos (casos 1, 2 y 3) en quienes inclusive la afección

curió severamente, y uno de sus hermanos la habían padecido 2 de ellos incluso, recientemente.

Es de gran interés también el hecho de que un grupo de adultos, o sea el padre, la madre, la abuela y uno de los tíos paternos carezcan de anticuerpos contra el sarampión. También es de valor el señalar que los 2 hermanos sin anticuerpos carecían de rasgos heterocigóticos desde el punto de vista clínico.

Biopsia de ganglio linfático de región inguinal.

Las alteraciones encontradas en los ganglios linfáticos de los pacientes afectados de A-T fueron altamente inespecíficos. Sólo pudo apreciarse una hiperplasia de células reticulares que alcanzó su máxima expresión en el caso No. 2. La imagen histopatológica es la que correspondería a una adenitis inespecífica.

No se encontraron en nuestros pacientes, las alteraciones estructurales de otro tipo que han sido descritas en esta afección.

DISCUSION

La disproteinemia es uno de los hechos más notables en esta afección. Nuestros casos no presentaron disminución de las proteínas totales, si se exceptúa el paciente 3, pero sin embargo, en 3 de ellos encontramos hipoalbuminemia, de donde se colige que la normalidad de las proteínas totales se debía a elevación de las globulinas. De las fracciones, fuera de la elevación de la alfa 2 del caso 4 y la beta elevada del caso 1, no hallamos otras alteraciones.

Con relación a las gammaglobulinas, es de gran interés el hecho de que todos nuestros enfermos presentaban hiper-gammaglobulinemia de grado variable. Este es un hecho que sí merece nuestra atención, ya que la mayor parte de los autores hacen énfasis en la hipogamma-

globulinemia. Así, *Gutmann y Lemli*, en 1963,¹⁰ reportaron 3 casos, los 3 con hipogammaglobulinemia, y revisaron 10 casos de la literatura, tres de los cuales tenían las gammaglobulinas bajas. *Peterson y col.*²⁵ en su revisión de la literatura hasta 1966, de 46 casos, encontraron 7 con menos de 600 mg. de gammaglobulina. Igualmente, los reportes más recientes de *Maccarrone Papalia y col.*²⁴ y *Di Cagno y col.*,⁸ señalan también hipogammaglobulinemia e índices A/G mayores de 1, mientras en nuestros pacientes fue menor de 1 en 3, y de 1.16 en el caso 4. Es de interés también en nuestro estudio la hipergammaglobulinemia que presentaron algunos de los familiares investigados.

Las modificaciones de las fracciones de gammaglobulina han revestido particular valor. Lo referente al déficit o ausencia de gamma A lo mismo entre los enfermos que en sus familiares ha sido ya reportado por otros investigadores^{7,10,12,27,33,40} y también se señala el hecho reportado por *Hansen*²¹ que de 6 pacientes halló 2 con gamma A globulina elevada, no olvidando que en un porcentaje apreciable las cifras de Ig.A pueden ser normales.^{2,28,42}

Nos ha llamado la atención la elevación de Ig.G y sobre todo de Ig.M que hemos encontrado en 2 y 3 de nuestros pacientes respectivamente y lo primero también en algunos familiares. Es interesante el hecho de que la elevación de la Ig.M sólo la observamos en los enfermos. Estos hechos han sido analizados por *Bellanti y col.*,³ quienes estudiaron en particular las inmunoglobulinas en las secreciones respiratorias. Estos autores encontraron en 3 casos de A-T ausencia de Ig.A en 2 y normal en uno, secreciones nasales con Ig.G e Ig.M y un patrón de anticuerpos neutralizantes en las secreciones nasales paralelo al del suero, lo cual parece determinar que

parte del rol inmunológico sea tomado por otras inmunoglobulinas en ausencia de una de ellas, produciéndose inclusive una elevación compensadora de las mismas. *Rosenthal*⁴² señala que parece que no existe una relación directa entre la predisposición a las infecciones respiratorias y la ausencia de Ig.A. En un paciente de 8 años con A-T que presentaba ausencia de Ig.A e Ig.M elevada, no halló manifestaciones respiratorias frecuentes, mientras que si lo estuvieron en otro caso de 9 años con inmunoelectroforesis normal. *Bellanti*³ señala que en los pacientes con A-T, la presencia de Ig.G o Ig.M en las secreciones normales pueden estar relacionadas al hecho de que ellos tenían evidencia de infecciones respiratorias en el momento de la prueba, pero es posible que esto represente un mecanismo complementario de defensa. Esto ha sido planteado por *Rockey y col.*⁴¹ y *Tomasi y col.*,^{32,33} que han estudiado este fenómeno en el suero y saliva de personas con ausencia de Ig.A.

*Mc Farlin y col.*²² reportan 5 pacientes sin Ig.A séricas en los cuales fue posible detectar Ig.A en otras secreciones del organismo, hallazgos que hacen sostener más el concepto de que es posible la producción de Ig.A local independiente en cierto modo de la sérica.

Parece evidente que las variaciones en las cifras de fracciones proteicas y de inmunoglobulinas puede ser grande y estos hechos estén determinados por una expresividad variable del gene o los genes que determinan la afección.

Estos hechos van paralelos a los resultados de los estudios inmunológicos, que son muy variables según los distintos reportes, aunque todos concuerdan en señalar como rasgo heterocigótico el déficit de ciertos títulos de anticuerpos.¹¹ En nuestros pacientes y en varios de sus familiares existen muy bajos títulos de

anticuerpos aun en aquellos que no presentaban rasgos clínicos heterocigóticos, y sin embargo títulos cercanos a lo normal en otros que sí lo presentaban. La Tabla 7 muestra una interrelación entre los rasgos clínicos heterocigóticos y algunos hallazgos bioquímicos e inmunológicos.

Gerbeaux señala¹³ en un caso la incapacidad para producir anticuerpos neutralizantes contra la difteria, lo cual él relaciona a las IgA, pero halló buenos títulos para sarampión y polio que

en nuestros casos fueron muy bajos o ausentes.

Las pruebas que demuestran una seria alteración de la inmunidad diferida fueron concluyentes en nuestros pacientes. Es llamativo que, frente a la variabilidad en los valores de Ig. y en los títulos de anticuerpos entre pacientes de A-T y sus familiares, se sitúe la constancia con que se observa la alteración de la inmunidad tisular reflejada clínicamente en el anormal rechazo de los injertos homólogos de piel. Esto pudiera

TABLA No. 7

ANALISIS COMPARATIVO DE LOS HALLAZGOS CLINICOS Y ALGUNOS DE LABORATORIO EN 9 MIEMBROS DE UNA FAMILIA PORTADORA DE RASGOS HETEROCIGOTICOS DE A-T.

| Sujeto inv. | telang. cut/m | manch. café leche | áreas depig. | síntom. neurol. | g l o b u l i n a s | | | | | | título de ant. | fosfo-lip. |
|-------------|---------------|-------------------|--------------|-----------------|---------------------|------------|---------|------------|------------|------------|----------------|------------|
| | | | | | α_1 | α_2 | β | γ_A | γ_G | γ_M | | |
| Abuela | - | - | - | - | N | N | N | 0 | N | N | ↓ | ↓ |
| Tío pat. 3 | - | - | - | - | ↑ | N | ↑ | 0 | N | N | ↓ | N |
| Tío pat. 4 | + | - | + | - | N | ↑ | ↑ | 0 | N | N | ↓ | ↓ |
| Padre | - | + | - | + | N | N | N | 0 | ↑ | N | ↓ | ↓ |
| Madre | - | + | - | + | ↑ | N | N | 0 | ↑ | N | ↓ | N |
| Tío mat. 20 | - | - | - | - | N | N | N | 0 | ↑ | N | N | N |
| Tío mat. 22 | + | + | - | + | N | N | N | 0 | ↑ | N | N | N |
| Hermano 3 | - | - | - | - | N | N | N | 0 | ↑ | N | 0 | ↓ |
| Hermano 4 | - | - | - | - | N | N | N | 0 | ↑ | N | 0 | ↓ |

+ Signo clínico presente.

- Signo clínico ausente.

N Valor dentro de límites normales.

0 Valor igual a cero.

↑ Valor por encima de lo normal.

↓ Valor por debajo de lo normal.

interpretarse haciendo énfasis en el papel básico del timo en la etiología del cuadro clínico de la enfermedad y en la independencia que existe entre el desarrollo de esta glándula y del linfocito pequeño y las células sintetizadoras de Ig. *Gitlin*¹⁴ puntualiza que las diferentes inmunoglobulinas plasmáticas son sintetizadas en células diferentes y que cada célula sintetiza sólo una o al menos un número limitado de diferente estructuras moleculares de Ig. La diferenciación de las distintas clases de Ig., basada en la síntesis de diferentes cadenas H se señala, pero se reconoce que las células de cada clase se diferencian más tarde hasta el punto de que sólo uno a tres anticuerpos diferentes son sintetizados por cada célula. El fallo de una o más de las células que sintetizan una Ig. daría una disgamaglobulinemia, pero el fallo de un nivel más diferenciado sólo daría un déficit de desarrollo de una línea de anticuerpos.

Es muy llamativa la observación hecha en los 2 hermanos sanos de nuestros pacientes, que presentan un patrón inmunológico idéntico al de estos.

Las cifras de aminoácidos totales en nuestros enfermos fueron normales excepto las elevaciones notables de ciertos aminoácidos individualmente, pero es muy curioso el hecho de haber encontrado 2 sustancias no identificadas en el estudio cromatográfico del suero de 3 de los enfermos y de una de ellas en uno de sus tíos, que parece ser el primer reporte que se ha hecho sobre este hallazgo, ya que sólo conocemos el previo de *Pelc y Vis*²⁵ que reportan haber encontrado una sustancia no identificada en la orina. Estos mismos autores también reportaron 2 casos con hiperaminoaciduria y otro con alcaptonuria, hecho que nosotros no hemos encontrado en nuestro estudio, ni otros investigadores tampoco.^{8,24,44}

El hallazgo de bajas cifras de fosfolípidos en los 4 enfermos de A-T y varios de sus familiares es otro hecho que nosotros no hemos visto consignado en ningún reporte previo, pero que consideramos altamente significativo.

Al establecer en la Tabla 7 una relación entre los rasgos clínicos heterocigóticos y algunos de los hallazgos bioquímicos e inmunológicos, veremos como al parecer no existe una evidente relación entre unos y otros, ya que hay sujetos sin ningún rasgo heterocigótico como la abuela y un tío paterno y los hermanos mayores, con títulos bajos o casi nulos o hasta ausentes de anticuerpos y cifras subnormales de fosfolípidos o francamente descendidas, mientras que, además de la ausencia general de Ig.A. y la elevación de Ig.G. se encontró tanto en individuos con rasgos clínicos como sin ellos.

Al revalorizar todos estos hallazgos, concluimos que, al parecer, estas alteraciones bioquímicas e inmunológicas que tienen su máxima y más uniforme expresión en los enfermos (homocigotes), pueden considerarse a su vez rasgos heterocigóticos que presentan cierta autonomía con relación a los rasgos clínicos, y que existen además algunos hechos que parecen privativos de los homocigotes como es el caso de la elevación de las Ig.M.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se hace un estudio de 4 casos de ataxia-telangiectasia y 11 miembros de su familia por ambas ascendencias desde los puntos de vista inmunológico y bioquímico, investigando los títulos de anticuerpos contra diversos virus, pruebas de sensibilidad tisular, estudio histopatológico del sistema linfóide, niveles de proteínas séricas y sus distintas fracciones, aminoácidos séricos y urinarios y fosfolípidos del suero.

En los 4 enfermos los resultados demostraron que la disproteinemia es un hallazgo constante en los pacientes afectos del síndrome de A-T, llamando la atención la hipergammaglobulinemia fundamentalmente, la inversión del índice Albúmina-globulinas en tres casos y la ausencia de Ig.A en todos con elevación de Ig.M en 3 casos y de Ig.G en dos.

En la cromatografía de aminoácidos séricos se encontraron, en tres enfermos 2 sustancias no identificadas: una, que denominamos "Sustancia A" que ocupa la posición entre la glicina y el ácido glutámico, y otra que denominamos "Sustancia B", localizada entre la tirosina y el ácido alfa aminobutírico, hallazgo que no hemos visto reportado previamente. No encontramos, sin embargo hiperaminoaciduria ni alcaptonuria.

Los niveles de fosfolípidos séricos fueron muy bajos en todos los enfermos, hecho no consignado hasta ahora en la literatura revisada por nosotros.

La prueba tuberculínica fue de 0 mm. en todos los casos en varias ocasiones, a pesar de ser uno de los pacientes portador de una tuberculosis complicada.

La prueba de Schick, realizada nuevamente después de vacunar con D.T. a los 3 enfermos Schick positivos, demostró la incapacidad en la producción de anticuerpos contra el toxoide diftérico.

En los tres pacientes a quienes se realizó, se observó un rechazo anormal al homotrasplante de piel.

Fue de particular interés el hallazgo de bajos títulos de anticuerpos en los enfermos, siendo nulos contra la poliomielitis a pesar de haber sido vacunados, y contra el sarampión a pesar de haberlo padecido tres de ellos.

En las biopsias de ganglio se halló una hiperplasia de células reticulares.

En los 11 familiares examinados pudo apreciarse, como en forma aislada y generalmente menos intensa, se manifestaban todos los hallazgos anteriores:

Así, se vio que seis de ellos tenían hipergammaglobulinemia y aumento de Ig.G. En ninguno hubo aumento de Ig.M. Fue muy interesante el hallazgo de la "Sustancia A" en la cromatografía del suero de uno de los tíos paternos.

Los fosfolípidos estuvieron bajos en los hermanos, padre y uno de los tíos paternos.

Los títulos de anticuerpos fueron bajos en la mayoría de los familiares, pese a ser muchos de ellos adultos. Fue particularmente llamativo el hecho de que 2 hermanos carecieran totalmente de anticuerpos contra poliomielitis y sarampión.

Los bajos títulos de anticuerpos, los niveles subnormales de fosfolípidos y la disproteinemia, en particular las alteraciones en las inmunoglobulinas, los consideramos como rasgos heterocigóticos humorales, de igual forma que las telangiectasias cutáneomucosas, las manchas café con leche y depigmentadas y las alteraciones neurológicas son consideradas rasgos heterocigóticos clínicos, con la peculiaridad de que parece existir cierta independencia genética entre unos y otros, al grado de que en diversas ocasiones no estaban presentes juntos, ni en la misma proporción ni en el mismo individuo.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

An immunological and biochemical study of four cases of ataxiatelangiectasia and of eleven relatives from both sides has been made, determining different viral antibody titers, serum protein levels and fractions, serum and urinary amino acids and serum phospholipids and performing tissue sensitivity tests and a histopathological study of the lymphoid system. In the four affected

subjects, results showed dysproteinemia to be a constant finding in patients suffering from ataxia-telangiectasia syndrome, hypergammaglobulinemia mainly being notable and also inversion of the albumin-globulin ratio in three cases, and absence of Ig.A in all, with elevation of the Ig.M content in three and of the Ig.G content in two. By serum amino acid chromatography in three of affected subjects 2 unknown substances have been found: one, which the authors call "Substance A" the place of which is between glycine and glutamic acid and another which they call "Substance B", the place of which is between tyrosine and alpha-aminobutyric acid, findings the authors have not as yet seen reported anywhere. They did not, however, hyperaminoaciduria or alkaptonuria. Serum phospholipids levels were very low in all affected subjects, a finding the authors have also as yet not seen in the literature reviewed by them. The tuberculin test gave 0 mm in every case in several occasions in spite of one of the patients suffering from a complicated tuberculosis. The Schick test, repeated after vaccination with diphtheria toxoid of three. Schick positive affected subjects showed the incapacity to produce antibodies against the diphtheria toxoid. In each of three patients in whom this test had been performed an abnormal skin homograft rejection was observed. Of particular interest was the finding of low antibody titers in the affected subjects being null against poliomyelitis in spite of vaccination in four and against measles in spite of having suffered it in three. Lymph node biopsies showed reticular cell hyperplasia. In eleven relatives examined all mentioned findings repeat themselves sporadically and generally less intensely: In fact, six were seen to have hypergammaglo-

bulinemia and elevation of Ig.G. In none there was increase in Ig.M. The finding of "Substance A" by serum chromatography in one paternal uncle. Phospholipids were low in all siblings, the father and one paternal uncle. Antibody titers were low in the majority of examined relatives in spite of many being adults. It was particularly remarkable that two brothers lacked poliomyelitis and measles antibodies completely. The authors consider the low antibody titles, and subnormal phospholipids levels and the dysproteinemia, in particular the immunoglobulin changes, humoral heterozygous traits as they consider the mucocutaneous telangiectasias, light coffee brown maculae, depigmentation and neurologic changes clinical heterozygous traits with the particularity that there seems to be some genetic independence between one type and the other to the so much so that in several occasions they did not occur jointly in the same individual or to the same degree.

RESUME ET CONCLUSIONS

On y fait une étude de quatre cas d'ataxie-télangiectasie et d'onze parents de tous deux côtés des points de vue immunologique et biochimique en recherchant les titres des anticorps contre divers virus, les niveaux de protéines sériques et leur différentes fractions, des acides aminés sériques et urinaires et des phospholipides sériques et en réalisant des épreuves de sensibilité tissulaire et une étude histopathologique du système lymphoïde. Chez les quatre malades, les résultats obtenus ont montré que la dysprotéïnémie est une donnée constante chez les malades atteints du syndrome d'ataxie-télangiectasie, y étant notable principalement l'hypergammaglobulinémie et aussi notables l'inversion de l'indice albumine/globuline chez trois cas, l'absence d'Ig.A

chez tous avec élévation de l'Ig.M chez trois des cas et de l'Ig.G chez deux. A la chromatographie des acides aminés du sérum on a trouvé chez trois malades deux substances non identifiées: l'une d'eux que les auteurs appellent la "Substance A", laquelle a sa place entre celle de la glycine et celle de l'acide glutamique et une autre qu'ils dénominent la "Substance B", et qui se trouve entre la tyrosine et l'acide alfa-aminobutyrique, tous deux substances n'ayant été rapportées préalablement dans la littérature révisée par les auteurs. Ceux-ci n'ont trouvé, par contre, ni d'hyperaminoacidurie ni d'alcaptonurie. Les niveaux des phospholipides sériques étaient très bas chez tous les malades, ce qui n'a pas été rapporté jusqu'à présent dans la littérature révisée par les auteurs. L'épreuve de al tuberculine donnait 0 mm. chez tous les cas à plusieurs reprises quoiqu'un des malades était atteint d'une tuberculose compliquée. L'épreuve de Schick, réalisé de nouveau après la vaccination avec le toxoïde diphtérique chez trois malades positifs à l'épreuve de Schick a démontré leur incapacité de produire des anticorps contre le toxoïde diphtérique. Chez tous les trois malades auxquels on avait implanté une greffe cutanée on a observé un repoussement anormale de la greffe de peau. D'intérêt particulier a été la donnée de bas titres d'anticorps chez les malades, ceux contre la poliomyélite y manquant tout à fait, quoique les malades avaient été vaccinés et ceux contre la rougeole aussi chez trois des malades quoiqu'ils l'avaient souffert. Aux biopsies ganglionnaires on a trouvé une hyperplasie des cellules réticulaires. Chez les onze parents examinés on a pu observer que d'une façon sporadique et généralement moins intense tous les faits susmentionnés se manifestaient. En effet, on a observé que six des parents avaient une

hypergammaglobulinémie et une augmentation de l'Ig.G. Chez aucun il n'y avait d'augmentation de l'Ig.M. Il a été très intéressant que de trouver la "Substance A" en étudiant par la chromatographie le sérum de l'un des oncles paternels. Les phospholipides étaient bas chez tous les frères, le père et l'un des oncles paternels. Les titres d'anticorps étaient bas chez la plupart des parents bien que beaucoup d'eux fussent des adultes. Le fait que deux des frères manquaient tout à fait d'anticorps contre la poliomyélite et la rougeole. Les bas titres d'anticorps, les niveaux inférieurs aux normaux des phospholipides et la dysprotéïnémie, en particulier les altérations des immunoglobulines sont considérés par les auteurs en tant que des traits hétérozygotes humoraux ainsi que les télangiectasies mucocutanées, les taches café au lait et décolorées et les altérations neurologiques sont considérées en tant que des traits hétérozygotes cliniques avec la particularité qu'il paraît qu'il exist une certaine indépendance génétique entre le premier type et le second au degré qu'en diverses occasions il ne coïncident pas dans la même personne ou n'apparaissent pas dans la même intensité.

Nuestro agradecimiento a la Dirección Provincial de Salud Pública de Camagüey, a la Dirección y Administración de los Hospitales "Manuel Ascunce", "San Juan de Dios" y Escuela de Enfermería; a los Dres.: Rubén Rodríguez Gavalda, del Hospital "William Soler"; P. Alvarez Céspedes, Antonio Pacín y O. Alonso de los Departamentos de Cirugía, Radiología y Psicología del Hospital Provincial; al Prof. E. de la Torre, Director del Instituto de Hematología; Prof. Jesús Cabrera, del Departamento de Patología del Hospital Infantil "William Soler"; Prof. Orlando Valls, del Departamento de Radiología de la Escuela de Medicina de la Universidad de La Habana; Prof. Fernández de la Arena, del Departamento de Genética del Hospital "William Soler"; Dr. José Bravo, del Departamento de Bioquímica del Hospital "E. Cabrera"; y a los Dres. Pedro Mas y A. Goyenechea, del Departamento de Virología del Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología, por su contribución a la realización de este trabajo y del precedente, así como su colaboración en el que tenemos en preparación.

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 immunobiology. *Fed. Proc.*, 22: 599, 1963.
2. 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.
3. Bellanti, J. A.; Artenstein, M. S.; Buescher, E. L.: Ataxia-telangiectasia: Immunologic and virologic studies of serum and respiratory secretions. *Pediatric*, 37: 924, 1966.
4. Blaw, M. E.; Good, R. A.; Peterson, R. D. A.: Curare sensitivity in neonatally thymectomized mice. *Nature*, 210: 129, 1966.
5. Burnet, F. M.: *The Thymus*. London, 1966.
6. Centericull, W. R.; Miller, M. J.: Ataxia-telangiectasia and sinopulmonary infections. *Amer. J. Dis. Child.*, 95: 385, 1958.
7. Dulmasso, A. P.; Martínez, C.; Sjodin, K.; Good, R. A.: Studies on the role of the thymus in immunobiology. Reconstitution of immunologic capacity in mice thymectomized at birth. *J. Exper. Med.*, 118: 1089, 1963.
8. Di Cugno, L.; Ravetto, F.: Ataxia-telangiectasia (Sindrome di Louis-Bar). Illustrazione di un caso. *Minerva Pediat.*, 19: 1455, 1967.
9. Dunn, H. G.; Meuscissen, H.; Livingstone, C. S.; Pump, K. K.: Ataxia-telangiectasia. *Canad. Med. Assoc. J.*, 91: 1106, 1964.
10. 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.
11. Fiske, C. H.; Subbarow, M.: *J. Biol. Chem.* 66: 375, 1925.
12. Fireman, P.; Boesman, M.; Gitlin, D.: Ataxia-telangiectasia. Dysgammaglobulinemia with deficient $\gamma 1A$ ($\beta 2A$) globulin. *Lancet*, 1: 1193, 1964.
13. Gerbeaux, J.; Burtin, P.; Baculard, A.; Larmoye, M.; Saint-Martin, J.: Etude immunologique d'un cas d'Ataxia-telangiectasia et de sa famille. *Bull. Méd. Hôp. Paris*, 117: 245, 1966.
14. Gitlin, D.: The differentiation and maturation of specific immune mechanisms. *Acta Paediatrica. Scand. Supp.*, 172: 60, 1967.
15. Graber, P.; Williams, C. A.: Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques. Application au sérum sanguin. *Biochim. & Biophys. Acta*, 10: 193, 1953.
16. Granado, A.; Masopust, J.; Pérez Atencio, R.: La inmunoelectroforesis Capítulo I: Fundamentos, materiales y métodos. *Rev. Cub. Pediat.*, 37: 331, 1965.
- 17.—Gurrich, A. E.: Métodos modernos de la Bioquímica. Moscú, 1964.
- 18.—Gutmann, L.; Lemli, L.: Ataxia-telangiectasia associated with hypogammaglobulinemia. *Arch. Neurol.*, 8: 318, 1963.
- 19.—Hamburger, J.; Crosnier, J.; Dormon, J.: Experience with 45 renal homotransplants in man. *Lancet*, 1: 985, 1965.
- 20.—Idem: Observations in patients with a well-tolerated homotransplanted kidney. Possibility of a new secondary disease. *Ann. New York Acad. Sci.*, 120: 558, 1964.
- 21.—Hansen, E.: Ataxia-telangiectasia, six cases. *Acta Neurol. Scand.*, 38: 188, 1962.
- 22.—Jeejeeboy, H. F.; Land, M. B.: Effects of rabbit anti-rat lymphocyte plasma on immune response of rats thymectomized in adult life. *Lancet*, 2: 106, 1965.
- 23.—Karpati, G.; Eisen, A. H.; Andermann, F.; Bacal, H.; Robb, P.: Ataxia-telangiectasia. *Amer. J. Dis. Child.*, 110: 51, 1965.
- 24.—Maccarrone Papalia, C.; Mamoli, A.: Sulla sindrome Ataxia-telangiectasia (Sindrome di Louis-Bar). *Minerva. Pediat.*, 19: 52, 1967.
- 25.—McFarlin, D. E.; Strober, W.; Wochner, R. D.; Waldmann, T. A.: Immunoglobulin A production in Ataxia-telangiectasia. *Science*, 150: 1175, 1965.
- 26.—Miller, J. F.; Davies, A. J.: Embryological development of the immune mechanism. *Ann. Rev. Med.*, 15: 23, 1964.
- 27.—Miller, J. F.; Block, M.; Rowlands, D.; Kind, P.: Effect of thymectomy on hematopoietic organs. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 118: 916, 1965.
- 28.—Miller, J. F.: Role of the thymus in transplantation immunity. *Ann. New York Acad. Sci.*, 99: 340, 1962.
- 29.—Monaco, A. P.; Wood, M. L.; Russell, P. S.: Adult thymectomy. Effect on recovery from immunologic depression in mice. *Science*, 149: 432, 1965.
- 30.—Montero, R.; Montalvo, C.; Moure, A.; Varela, G.; Vasallo, P.: Estudio del proteinograma del recién nacido a término y prematuro. Fraccionamiento por electroforesis. *Rev. Cub. Pediat.*, 32: 59, 1960.
- 31.—Nathanson, S.: *Microtechniques of Clinical Chemistry*. 2nd. Ed. Ch. C. Thomas, Springfield, 1961.
- 32.—Notti, C.; Ruiz López; Ampuero; De la Rosa: Electroforesis en papel de filtro de proteínas y lipoproteínas en el niño. *Rev. Cub. Pediat.*, 31: 229, 1959.
- 33.—Osoba, D.; Miller, J. F.: Evidence for humoral thymus factor responsible for the maturation of immunological faculty. *Nature*, 199: 653, 1963.

- 34.—*Pejina, T. S.*: Métodos Modernos de Bioquímica. Moscú, 1964.
- 35.—*Pele, S.; Vis, H.*: Familial ataxia with ocular telangiectasia (Louis Bar Syndrome) Acta Neurol. Belg. 69: 905, 1960.
- 36.—*Peterson, R. D. A.; Blaw, M.; Good, R. A.*: Ataxia-telangiectasia: A possible clinical counterpart of the animals rendered immunologically incompetent by thymectomy. J. Pediatr., 63: 701, 1963.
- 37.—*Peterson, R. D. A.; Kelly, W. D.; Good, R. A.*: Ataxia-telangiectasia. Its association with defective thymus, immunological deficiency disease and malignancy. Lancet, 1: 1186, 1964.
- 38.—*Peterson, R. D. A.; Cooper, M. D.; Good, R. A.*: Lymphoid tissue abnormalities associated with Ataxia-telangiectasia. Amer. J. Med., 41: 312, 1966.
- 39.—*Reed, W. B.; Epstein, W. L.; Boder, E.; Sedgwick, R.*: Cutaneous manifestations of Ataxia-telangiectasia. J.A.M.A., 195: 746, 1966.
- 40.—*Remington, J. S.; Fosti, K. L.; Leitze, A.; Zimmerman, A. L.*: Serum proteins and antibody activity in human nasal secretions. J. Clin. Invest., 94: 1613, 1964.
- 41.—*Rockey, J. H.; Hanson, L. A.; Heremans, J. F.; Kunkel, H. G.*: Beta 2A aglobulinemia in two healthy men J. Lab. Clin. Med., 63: 295, 1964.
- 42.—*Rosenthal, J. M.; Markovitz, A. S.; Medenis, R.*: Immunologic incompetence in Ataxia-telangiectasia. Amer. J. Dis. Child., 110: 69, 1965.
- 43.—*Salvin, S. B.; Peterson, R. D. A.; Good, R. A.*: The role of the thymus in resistance to infection and endotoxin toxicity. J. Lab. Clin. Med., 65: 1094, 1962.
- 44.—*Smeby, B.*: Ataxia-telangiectasia. Acta Paediat. Scand., 55: 239, 1966.
- 45.—*Starzl, T. E.; Marchioro, T. L.; Porter, K. A.; Moore, C. A.; Rifkind, D.; Waddell, W. R.*: Renal homotransplantation: Late function and complications. Ann. Int. Med., 61: 470, 1964.
- 46.—*Starzl, T. E.; Marchioro, T. L.; Terasaki, P.; Porter, K. A.; Faris, T. D.; Herrmann, T. J.; Vredevoe, D. L.; Hutt, M. P.; Odgen, D. A.; Waddell, W. R.*: Chronic survival after human renal homotransplantation. Ann. Surg., 162: 749, 1965.
- 47.—*Starzl, T. E.; Marchioro, T. L.; Porter, K. A.; Faris, T. D.; Carey, T. A.*: The role of organ transplantation in Pediatrics. Pediatr. Clin. N. Amer., 13: 381, 1966.
- 48.—*Todjoedin, M. K.; Fraser, F. C.*: Heredity of Ataxia-telangiectasia. (Louis Bar Syndrome). Amer. J. Dis. Child., 110: 64, 1965.
- 49.—*Thieffry, S.; Arthax, M.; Aicardi, J.; Lyon, C.*: L'Ataxia-telangiectasia. Rev. Neurol., 105: 390, 1961.
- 50.—*Todorov, I.*: Investigaciones de Laboratorio Clínico en Pediatría. Sofía, 1963.
- 51.—*Togo, Y.*: Hemmagglutination inhibition test in the study of measles immunity. Amer. J. Hyg., 79: 250, 1964.
- 52.—*Tomasi, T. B.; Zigelbaum, S.*: The selective occurrence of gamma 1A globulin in certain body fluids. J. Clin. Invest., 42: 1552, 1963.
- 53.—*Tomasi, T. B. Jr.; Tan, E. M.; Solomon, A.; Prendergast, R. A.*: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. J. Exper. Med., 121: 101, 1965.
- 54.—*Wolman, I. J.*: Laboratorio y Pediatría. pp. 585, Madrid, 1960.