

**Informe de caso**

## Evaluación y manejo fisioterapéutico de un paciente con ataxia telangiectasia.

### Evaluation and physiotherapeutic management of a patient with ataxia telangiectasia.

### Avaliação e manejo fisioterapêutico de paciente com ataxia telangiectasia.

Omitsa Valdés Gutiérrez<sup>I</sup>, Yanet Pérez Morales<sup>II</sup>, Luben Gutiérrez Corvo<sup>III</sup>, Ailet Ajo Batista<sup>IV</sup>.

#### RESUMEN

La ataxia telangiectasia es una enfermedad poco frecuente, autosómica recesiva, donde existen mutaciones en el cromosoma 11, que se manifiesta en la infancia, casi siempre temprana y se caracteriza por la presencia de una ataxia cerebelosa, telangiectasias, hipotonía y atrofia muscular, trastornos pigmentarios de la piel, inmunodeficiencia, infecciones recurrentes y una elevada incidencia de neoplasias, sobre todo hematológicas. El diagnóstico pudiera ser prenatal, mediante el estudio del líquido amniótico y en la etapa post-natal, el cuadro clínico, los estudios imagenológicos (tomografía axial computarizada de Cráneo y resonancia magnética nuclear) e inmunológico llevan a su diagnóstico. Su pronóstico es malo, casi siempre los pacientes mueren en edades tempranas de la vida, hacia la adolescencia y no existe un tratamiento eficaz para ella, aunque los pacientes requieren de un tratamiento fisioterapéutico precoz y oportuno para prevenir y tratar las complicaciones.

**Palabras claves:** ataxia, telangiectasia, cerebelosa, autosómica recesiva, rehabilitación.

#### ABSTRACT

Ataxia telangiectasia is a rare, autosomal recessive disease, where there are mutations on chromosome 11, which manifests in childhood, almost always early and is characterized by the presence of cerebellar ataxia, telangiectasias, hypotonia and muscle atrophy, pigmentary disorders of skin, immunodeficiency, recurrent infections and a high incidence of neoplasms, especially hematological.

<sup>I</sup> Médico especialista en Medicina General Integral, Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Asistente del Pol. Docente Universitario Héroes de Girón, de la UCM-La Habana, Facultad Dr. Salvador Allende. Labora en el Policlínico Docente Universitario Héroes de Girón. ovaldez@infomed.sld.cu; <http://orcid.org/0000-0001-9979-7563>

<sup>II</sup> Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación y Medicina General Integral. Profesor Asistente del Pol. Docente Universitario Héroes de Girón, de la UCM-La Habana, Facultad Dr. Salvador Allen-de. Labora en el Hospital Docente Clínico-Quirúrgico «Dr. Salvador Allende». ypmorales@infomed.sld.cu; <https://orcid.org/0000-0002-8989-5191>

<sup>III</sup> Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación y Medicina General Integral. Profesor Asistente del Pol. Docente Universitario Héroes del Moncada, de la UCM-La Habana, Facultad Manuel Fajardo. Labora en el Policlínico Docente Universitario Héroes del Moncada. luben@infomed.sld.cu; <https://orcid.org/0000-0002-8989-5191>

<sup>IV</sup> Médico especialista en Medicina General Integral, Profesor Instructor del Pol. Docente Universitario Héroes de Girón, de la UCM-La Habana, Facultad Dr. Salvador Allen-de. Labora en el Policlínico Docente Universitario Héroes de Girón. ailet@infomed.sld.cu; <https://orcid.org/0009-2605-9736>

**Recibido:** 30 de agosto de 2023

**Aceptado:** 21 de diciembre de 2023

The diagnosis could be prenatal, through the study of amniotic fluid and in the postnatal stage, the clinical picture, imaging studies (CT and MRI) and immunology lead to the diagnosis. The prognosis is bad, patients almost always die early in life, around adolescence, and there is no effective treatment, although patients require early and timely physiotherapy treatment to prevent and treat complications.

**Key words:** ataxia, telangiectasia, cerebellar, autosomal, recessive, rehabilitation.

## RESUMO

A ataxia telangiectasia é uma doença rara, autosômica recessiva, onde ocorrem mutações no cromossomo 11, que se manifesta na infância, quase sempre precocemente, e se caracteriza pela presença de ataxia cerebelar, telangiectasias, hipotonia e atrofia muscular, distúrbios pigmentares da pele, imunodeficiência, infecções recorrentes e alta incidência de neoplasias, principalmente hematológicas. O diagnóstico pode ser pré-natal, através do estudo do líquido amniótico e na fase pós-natal, o quadro clínico, estudos de imagem (TC de crânio e RN) e estudos imunológicos levam ao seu diagnóstico. Seu prognóstico é ruim, os pacientes quase sempre morrem em idade precoce, por volta da adolescência, e não existe tratamento eficaz para ela, embora os pacientes necessitem de tratamento fisioterapêutico precoce e oportuno para prevenir e tratar complicações.

**Palavras-chave:** ataxia, telangiectasia, cerebelar, autossômica, recessiva, reabilitação.

## INTRODUCCIÓN

La ataxia telangiectasia (A-T), conocida también como síndrome de Louis-Barr, es una enfermedad genética autosómica recesiva, debida a mutaciones del gen ATM en el brazo largo del cromosoma 11(q), que condiciona la formación de una proteína anormal similar a la inositolofosfatidil-3-cinasa, la cual interviene en las respuestas de control al daño en el ADN.<sup>(1,2,3)</sup> Tiene una prevalencia mundial de uno en 40 000 y hasta de uno por cada 100 000 nacidos vivos.

Se inicia en la primera década de la vida, muchas veces cuando los menores comienzan a

sentarse y a caminar y se caracteriza clínicamente por los siguientes síntomas y signos neurológicos:

- ✓ Ataxia cerebelosa progresiva, constatándose en la RMI, atrofia cerebelosa.
- ✓ Hipotonía, arreflexia, neuropatía periférica.
- ✓ Movimientos anormales, sobre todo coreoatectosis, y menos frecuentemente distonía y mioclonías.
- ✓ Apraxia oculomotora. Requiere movimientos rápidos de la cabeza para realizar movimientos oculares sacádicos.

### Síntomas y signos no neurológicos:

- ✓ Telangiectasias faciales, sobre todo en lóbulos de la oreja y conjuntivales que aparecen en la primera década de la vida.
- ✓ Déficit de inmunidad humoral, sobre todo IgA2, también puede haber disminución de IgE e IgM, y celular (linfocitopenia, anergia cutánea), que condiciona la aparición frecuente de infecciones recurrentes, sobre todo sinopulmonares.
- ✓ Neoplasias hematológicas (linfomas, leucemias) en jóvenes y tumores malignos epiteliales en ancianos.

### Alteraciones cutáneas:

- cambios progéricos, con pérdida precoz de tejido adiposo subcutáneo y aparición precoz de cabello gris (90 %)
- dermatitis seborreica crónica
- blefaritis
- cambios poiquilodérmicos pigmentarios
- manchas «café con leche», vitíligo, acantosis nigricans, hirsutismo de brazos y piernas, alopecia areata, infecciones cutáneas recurrentes.

### Otras alteraciones clínicas:

- a) retraso del crecimiento (72 %)
- b) hipoplasia testicular o agenesia ovárica
- c) diabetes insulinoresistente.

### Correspondencia:

luben@infomed.sld.cu

### Este artículo debe citarse como:

Valdés-Gutiérrez, O.; Pérez-Morales, Y.; Gutiérrez-Corvo, L. & Ajo-Batista, A. Evaluación y manejo fisioterapêutico de un paciente con ataxia telangiectasia. Informe de caso. UO Medical Affairs. 2024; 3(1): 19-25.

El pronóstico es malo, produciéndose la muerte en la adolescencia, casi siempre debida a insuficiencia respiratoria, o a enfermedad maligna. No existe tratamiento eficaz, si bien se recomienda evitar la exposición a rayos solares, realizar rehabilitación de apoyo, y tratamiento de las infecciones y de las neoplasias.<sup>(4,5,6,7)</sup> Se puede realizar detección prenatal por examen del líquido amniótico (aumento de alfafetoproteína, roturas del ADN cromosómico en células amnióticas y presencia de un factor clasogénico).<sup>(8,9,10)</sup>

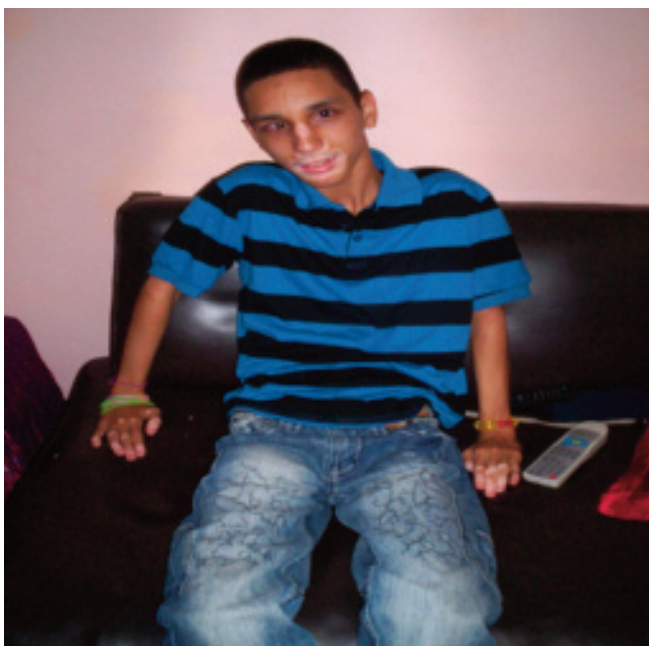
El presente estudio hace una breve descripción de la evaluación y el manejo fisioterapéutico de un paciente con ataxia telangiectasia, a partir del informe de caso.

### INFORMACIÓN DEL PACIENTE O DEL CASO A ESTUDIAR

Paciente del sexo masculino, de 20 años de edad, nacido de parto eutócico, a término (39 semanas), con un Apgar al nacer 9/9, normopeso (3020 grs), talla: 50 cm y CC: 33 cm, que se le realiza el diagnóstico de la Ataxia Telangiectasia a los dos años de edad.

#### Hallazgos clínicos del caso:

Tuvo un desarrollo psicomotor acorde a su edad hasta los nueve meses, que comenzó con hipotonía muscular que impedía sostener la cabeza, ladeán-



dola a la izquierda y tampoco se sostenía sentado. A los 10 meses gateó y caminó con apoyo a los 12 meses, aunque se caía frecuentemente. A la edad de un año y siete meses aparecieron manchas hipocrómicas (en número de 21) e hiperocrómicas, color café con leche (en número de 50) en todo el cuerpo, sobre todo a nivel de las articulaciones (codos, rodillas y tobillos), por lo que se sospechó de una neurofibromatosis tipo I.

A los dos años presentó una epiglotitis aguda y a los tres años y medio comenzaron a aparecer las telangiectasias conjuntivales, retroauriculares y posteriormente en codos y tobillos, tenía además una latero pulsión con un patrón de marcha anormal que provocaba las caídas.

A los cinco años de edad comenzó a tener neumonías retrocardíacas a repetición, además de una hipotonía generalizada, marcha atáxica, disimetría de los miembros superiores, manchas hiperpigmentadas, telangiectasias conjuntivales y los reflejos osteotendinosos estaban presentes.

El retraso en el aprendizaje y la disartria aparecieron a los seis años de edad. Hasta los siete años tuvo una deambulación independiente, pero a partir de los nueve años comenzó a necesitar de un apoyo externo para la marcha. Alrededor de los 11-12 años comienza con la deformidad de los dedos de las manos, comienza a evidenciarse los pies varo-equino bilaterales (operados posteriormente) y la atrofia muscular.

A los 13 años comenzó con crisis vagales, y mareos y se diagnosticó una neuropatía autonómica cardiovascular; además las lesiones hipocoreadas se extendieron y diagnosticaron vitíligo.

A partir de los 17 años presentó múltiples cuadros infecciosos respiratorios, tipo bronconeumónicos, llevándolo a un ingreso hospitalario a los 18 años, con derrame pleural.

A los 20 años, al examen físico se encontraban telangiectasias conjuntivales, movimientos oculares muy lentos con limitación de la mirada externo y vertical, nistagmos bilateral en posición horizontal con estrabismo, disartria severa, disimetría moderada a severa, temblor intencional, adiadococinesia bilateral severa, mioclonías generalizadas, atrofia muscular generalizada con trastornos tróficos distales de los cuatro miembros, arre-

flexia osteotendinosa generalizada, marcha atáxica con apoyo externo, tórax excavatum, deformidad (varo-equino) en ambos pies, malnutrición por defecto y la neuropatía autonómica cardiovascular, a nivel de piel presencia de las manchas color café con leche y las hipocoloreadas (vitíligo). Pocos días antes de cumplir los 21 años, fallece por insuficiencia respiratoria debido a una infección respiratoria.

### **EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA, MANEJO GENERAL Y FISIOTERAPÉUTICO**

- ▶ Estudios imagenológicos: Evolutivamente se le encontró en la Tomografía axial computarizada de Cráneo un aracnoidecele intracelular; al año siguiente no se observaron alteraciones craneales. Años más tarde, se informó una ligera dilatación del IV ventrículo y signos de atrofia cerebelosa y finalmente una dilatación de los surcos cerebelosos y un IV ventrículo amplio dentro de límites normales con una gran comunicación con la Cisterna Magna que recuerda una variedad de Dandy Walker, con cisterna normal.
- ▶ Resonancia magnética nuclear: Revela atrofia cerebelosa severa.
- ▶ Estudios genéticos: Determinación de alfa-feto-proteína- 40.7 U/I (elevado)
- ▶ Estudios inmunológicos: Arrojó un déficit humoral (niveles bajos de IgA e IgG); se estudiaron además subpoblaciones linfocíticas (CD3+ 48-744; CD4+ 21- 325; CD8+ 32- 495; CD 19; conteo global- 4.7 \*10<sup>9</sup> /L)
- ▶ Electrocardiograma: Taquicardia sinusal ligera, bloqueo incompleto de la rama derecha y trastorno de la repolarización, con onda T invertida en DIII y aVF, intervalo QT corto y FC-100 por minuto.

### **INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA**

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

- Optimización de vacunas
- Tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas
- Profilaxis antiinfecciosa e inicio precoz de antibióticoterapia en caso de infección
- Tratamiento rehabilitador o fisioterapéutico

El paciente desde el inicio de la enfermedad recibió rehabilitación física, con estimulación temprana con el objetivo de lograr un adecuado desarrollo psicomotor y ayudar a prevenir y paliar la aparición de complicaciones en el curso de la enfermedad. Por dos ocasiones recibió tratamiento y atención especializada durante su etapa de adolescente, con ingresos programados en el Centro Internacional de Referencia de Ataxias Hereditarias, en la Provincia de Holguín.

### **Pilares o Pautas del tratamiento de fisioterapia**

- Fisioterapia respiratoria
- La fisioterapia respiratoria se compone de un grupo de técnicas de ejercicios manuales específicos encaminados a la prevención de la aparición de complicaciones.
- La fisioterapia respiratoria es utilizada en diversos problemas respiratorios beneficiando a pacientes con hipersecreción bronquial y/o retención de secreciones esperando mejorar el aclaramiento mucociliar, y aumentar la cantidad de secreción expectorada previniendo infecciones del tracto respiratorio y mejorando la función pulmonar. Cualquier alteración de la mecánica respiratoria, que impida o restrinja los pulmones que se expandan adecuadamente, necesita de intervención de fisioterapia respiratoria precozmente. Posiblemente y con el fin de beneficiar a los pacientes en términos de mejorar la función respiratoria, calidad de vida.<sup>(11,12)</sup>

### **Técnicas kinésicas respiratorias**

- 1 AFE: (aumento o aceleración de flujo espiratorio) a bajo volumen y alto flujo. Se pide al paciente una espiración rápida y a glotis abierta. En este caso, el volumen de aire inspirado previamente ha de ser mínimo; el flujo, en contraposición, debe ser rápido. Si el estado del paciente lo permite, se puede asistir la fase espiratoria con presiones manuales, tanto torácicas como abdominales. Esta técnica ayuda a drenar la mucosidad evitando complicaciones severas como puede ser la neumonía. Está indicada también en pacientes pediátricos.
- 2 ELPr: (espiración lenta prolongada) Es una técnica pasiva, obtenida por medio de una presión



- toracoabdominal lenta que inicia al final de una espiración espontánea y continúa hasta volumen residual (VR), promueve la depuración de la vía aérea periférica (Postiaux, 2000; Aparecida & Oliveira, 2016). La utilización de la ELPr disminuye significativamente de algunos síntomas respiratorios de obstrucción bronquial como sibilancias, retracciones y frecuencia respiratoria.<sup>(11)</sup>
- 3 Vibraciones: Son maniobras de presión sobre el tórax, de baja intensidad y de una frecuencia aproximada de 10 a 15 Hertz, con el objetivo de desprender y movilizar secreciones. Son aplicadas manualmente vibrando, sacudiendo, o comprimiendo la pared torácica durante la espiración.<sup>(12)</sup>
  - 4 Tos asistida (TA): Es una técnica que tiene el objetivo de dirigir la tos en sujetos que presentan disminución de alguna de sus fases que conduzca a la no eliminación de secreciones. El kinesiólogo entrega una asistencia manual, realizada por medio de una presión manual abdominal que busca dar contención diafragmática para producir una fase expulsiva eficaz.<sup>(13)</sup>
  - 5 Compresión-descompresión: En esta maniobra se efectúa una presión manual (compresión) sobre el tórax durante la fase espiratoria, y al comienzo de la fase inspiratoria, se realiza el retiro brusco (descompresión) de las manos del kinesiólogo. Las presiones manuales permiten aumentar los volúmenes y flujos espiratorios.<sup>(14)</sup>
- Inhaloterapia: La inhaloterapia tiene como objetivo de humidificar las secreciones pulmonares espesas adheridas a las paredes bronquiales tornando más fácil su eliminación. El fisioterapeuta utiliza la inhaloterapia en forma de nebulizada con solución fisiológica (NaCl a 0.9 %) con el objetivo de fluidificar las secreciones, disminuir su adherencia y aumentar el volumen de las secreciones eliminadas.
  - Oxigenoterapia: La indicación para la utilización de la oxigenoterapia es la reducción de la presión arterial de oxígeno, debido a los cambios gaseosos pulmonares anormales. Es utilizada en pacientes que presentan hipoxia residual, los cambios en la presión parcial de oxígeno está disminuida.
  - Ventilación mecánica no invasiva (VMNI): Hay dos tipos de ventilación no invasiva: de presión negativa y de presión positiva, pero las primeras ya no se usan, por lo tanto, cuando en esta exposición se habla de VMNI, se entiende por tal a la ventilación con presión positiva. Se aplica con un ventilador mediante distintas interfaces como máscara facial, orofacial, nasal, helmet, etc. Dicha modalidad mejora el estado respiratorio del paciente, reduce el trabajo ventilatorio debido al mecanismo fisiológico que proporciona la ventilación mecánica convencional. Mediante la aplicación intermitente de presión transpulmonar, aumenta el volumen circulante y se reduce la fatiga de los músculos inspiratorios. Se incrementa la capacidad residual funcional, se favorece la apertura alveolar de las unidades colapsadas con lo que se reduce el shunt y facilita la relación ventilación/perfusión. Con este efecto se incrementa la oxigenación, disminuye el trabajo respiratorio y mejora la distensibilidad pulmonar.<sup>(15,16)</sup> Esta modalidad se intentó con este paciente, pero no la aceptó pues le incomodaba el uso de la máscara facial, lo que tributó en el desenlace fatal del caso.
  - Apoyo psicológico: El soporte psicológico debe enfocarse bajo una perspectiva de doble vía asistencial, dirigida a la familia y el paciente. Los aspectos a considerar en cuanto a la comunicación del diagnóstico a los padres, dada la facilitación que suponen ante el primer impacto emocional, son: la agilización de los resultados, asegurando su fiabilidad; y la comunicación del mismo por parte de personal experto y en forma presencial.

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

En estos casos, el paciente formará parte de un proceso de comunicación diagnóstica conjunta con el terapeuta que se asignará al caso, de forma que se evalúe previamente el alcance de la información a recibir, asegurando que sea capaz de

comprender y gestionar emocional y cognitivamente las implicaciones derivadas del conocimiento de su afectación.

- Asesoramiento genético y familiar: Ya sea ante la sospecha clínica o bien cuando exista la confirmación genética los pacientes y sus padres inicialmente deben ser derivados a la consulta de Genética, con los siguientes objetivos:
- Valorar las mutaciones encontradas. Algunas de las variantes específicas producen formas no clásicas de A-T con un espectro clínico y un pronóstico distinto a las formas clásicas por lo que requieren un abordaje y un manejo específico.
- Asesorar a los padres sobre el riesgo de recurrencia en caso de nueva gestación. Explicar y aclarar las diferentes opciones reproductivas, sus ventajas y sus desventajas.
- Adecuar las medidas de prevención y detección precoz de portadores.
- Asesorar a ambos progenitores y a otros familiares que puedan ser portadores heterocigotos respecto al mayor riesgo de cáncer. Aclarar que dicho riesgo depende del tipo de mutación, pero también de muchos otros factores (ambientales y familiares).<sup>(17)</sup>

## COMENTARIOS FINALES

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

La A-T es una entidad neurodegenerativa que en la actualidad puede ser ocasionalmente sospechada al detectar valores disminuidos de los T-cell receptor excision circles (TRECS), pudiendo ser diagnosticada poco tiempo tras el nacimiento en una fase pre-sintomática de la enfermedad. La mayoría de casos, no obstante, son diagnosticados en una etapa más avanzada, posterior a la aparición de los primeros signos clínicos. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta el impacto emocional que puede conllevar el diagnóstico para las familias de los pacientes, requiriendo acompañamiento emocional y psicológico a lo largo de todo del pro-

ceso diagnóstico y en todas las fases de evaluación y tratamiento posterior.<sup>(18,19)</sup>

La Ataxia Telangiectasia es una enfermedad genética rara, con un cuadro clínico muy variado que incluye síntomas y signos neurológicos y no neurológicos; de mal pronóstico, pues no tiene tratamiento eficaz y conlleva a la muerte prematura por sus complicaciones infecciosas y neoplásicas.<sup>(19)</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM.** Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):159.
- Dumas CDLH, Tavares FS, Netto HDPR, Campos VSP, Valente CFC, Pereira LLD.** Ataxia-telangiectasia: immunologic profile and clinical outcome. *World Allergy Organ J.* 2015; 8(Suppl 1): A203.
- Pommerening H, van Dullemen S, Kieslich M, Schubert R, Zielen S, Voss S.** Body composition, muscle strength and hormonal status in patients with ataxia telangiectasia: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:155.
- Beaudin M, Klein CJ, Rouleau GA, Dupré N.** Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. *Cerebellum Ataxias.* 2017;4:3.
- Monterrubio Ledezma CE, Corona Rivera A, Corona Rivera JR, Rodríguez Casillas LJ, Hernández Rocha J, Barros Nuñez P, et al.** [Ataxia telangiectasia. Diagnosis and follow-up in 4 cases]. *Gac Med Mex.* 2013;149(4): 448-53.
- Renaud M, Tranchant C, Koenig M, Anheim M.** Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias With Elevated alpha-Fetoprotein: Uncommon Diseases, Common Biomarker. *Mov Disord.* 2020; 35(12):2139-2149.
- Gatti R, Perlman S.** Ataxia-Telangiectasia. 1999 Mar 19 [Updated 2016 Oct 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon Ra, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available in <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

- <sup>8</sup> **Takashima T, Okamura M, Wen Yeh T, Okano T, Yamashita M, Tanaka K, et al.** Multicolor Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol. Journal of Clinical Immunology*; 2017;37(5):486-95.
- <sup>9</sup> **Blom M, Schoenaker MHD, Hulst M, de Vries MC, Weemaes CMR, Willemsen MAAP, et al.** Dilemma of Reporting Incidental Findings in Newborn Screening Programs for SCID: Parents' Perspective on Ataxia Telangiectasia. *Front Immunol.* 2019; 10:1-11.
- <sup>10</sup> **Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, Abolhassani H, Yazdani R, Aghamohammadi A.** Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(9):859-871.
- <sup>11</sup> **Postiaux G, Louis J, Labasse HC, Gerroldt J, Kotik AC, Lemuhot A, et al.** Evaluation of an alternative chest physiotherapy method in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Respir care.* 2011;56(7):989-994.
- <sup>12</sup> **Holmes M, Moreno A.** 1995. Efectos de la Maniobra de Percusión Torácica en Pacientes Portadores de EPOC Reagudizada. Seminario de Título. Carrera de Kinesiología. Universidad de Chile.
- <sup>13</sup> **Postiaux G.** La kinésithérapie respiratoire du poumon profond. Bases mécaniques d'un nouveau paradigme. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2014;31(6):552-567.
- <sup>14</sup> **Delplanque D, Antonello M, Corriger E** Fisioterapia y reanimación respiratoria. (1996). Masson.
- <sup>15</sup> **Calderón P.** Terapia respiratoria reclutamiento alveolar. *Rev. colomb. Anestesiología.* 1991;19(3): 489-497.
- <sup>16</sup> **Caviedes I.** 2000. Insuficiencia Respiratoria y Ventilación Mecánica. Editorial Mediterráneo, Santiago de Chile.
- <sup>17</sup> **Van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, Merkus PJFM, van Deuren M, de Groot IJM, et al.** Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(7):680-9.
- <sup>18</sup> **El Boustany P, Gachelin E, Colombari C, Cernoia J, Sudour P, Carsin A, et al.** A review of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children with a focus on the role of long-term treatment with macrolides. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(4):487-496.
- <sup>19</sup> **Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Mendez-Echevarria A, Allende LM, Alsina L, Bravo García-Morato M, et al.** Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(10):3342-3347.





## Case report

## Evaluation and physiotherapeutic management of a patient with ataxia telangiectasia.

## Evaluación y manejo fisioterapéutico de un paciente con ataxia telangiectasia.

## Avaliação e manejo fisioterapêutico de paciente com ataxia telangiectasia.

Omitsa Valdés Gutiérrez<sup>I</sup>, Yanet Pérez Morales<sup>II</sup>, Luben Gutiérrez Corvo<sup>III</sup>, Ailet Ajo Batista<sup>IV</sup>.

### ABSTRACT

Ataxia telangiectasia is a rare, autosomal recessive disease, where there are mutations on chromosome 11, which manifests in childhood, almost always early and is characterized by the presence of cerebellar ataxia, telangiectasias, hypotonia and muscle atrophy, pigmentary disorders of skin, immunodeficiency, recurrent infections and a high incidence of neoplasms, especially hematological. The diagnosis could be prenatal, through the study of amniotic fluid and in the postnatal stage, the clinical picture, imaging studies (CT and MRI) and immunology lead to the diagnosis. The prognosis is bad, patients almost always die early in life, around adolescence, and there is no effective treatment, although patients require early and timely physiotherapy treatment to prevent and treat complications.

**Key words:** ataxia, telangiectasia, cerebellar, autosomal, recessive, rehabilitation.

### RESUMEN

La ataxia telangiectasia es una enfermedad poco frecuente, autosómica recesiva, donde existen mutaciones en el cromosoma 11, que se manifiesta en la infancia, casi siempre temprana y se caracteriza por la presencia de una ataxia cerebelosa, telangiectasias, hipotonía y atrofia muscular, trastornos pigmentarios de la piel, inmunodeficiencia, infecciones recurrentes y una elevada incidencia de neoplasias, sobre todo hematológicas. El diagnóstico pudiera ser

<sup>I</sup> Médico especialista en Medicina General Integral, Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Asistente del Pol. Docente Universitario Héroes de Girón, de la UCM-La Habana, Facultad Dr. Salvador Allende. Labora en el Policlínico Docente Universitario Héroes de Girón. ovaldez@infomed.sld.cu; <http://orcid.org/0000-0001-9979-7563>

<sup>II</sup> Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación y Medicina General Integral. Profesor Asistente del Pol. Docente Universitario Héroes de Girón, de la UCM-La Habana, Facultad Dr. Salvador Allende. Labora en el Hospital Docente Clínico-Quirúrgico «Dr. Salvador Allende». ypmorales@infomed.sld.cu; <https://orcid.org/0000-0002-8989-5191>

<sup>III</sup> Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación y Medicina General Integral. Profesor Asistente del Pol. Docente Universitario Héroes del Moncada, de la UCM-La Habana, Facultad Manuel Fajardo. Labora en el Policlínico Docente Universitario Héroes del Moncada. luben@infomed.sld.cu; <https://orcid.org/0000-0002-8989-5191>

<sup>IV</sup> Médico especialista en Medicina General Integral, Profesor Instructor del Pol. Docente Universitario Héroes de Girón, de la UCM-La Habana, Facultad Dr. Salvador Allende. Labora en el Policlínico Docente Universitario Héroes de Girón. ailet@infomed.sld.cu; <https://orcid.org/0009-2605-9736>

Received: 30 de agosto de 2023

Accepted: 21 de diciembre de 2023



prenatal, mediante el estudio del líquido amniótico y en la etapa postnatal, el cuadro clínico, los estudios imagenológicos (tomografía axial computarizada de Cráneo y resonancia magnética nuclear) e inmunológico llevan a su diagnóstico. Su pronóstico es malo, casi siempre los pacientes mueren en edades tempranas de la vida, hacia la adolescencia y no existe un tratamiento eficaz para ella, aunque los pacientes requieren de un tratamiento fisioterapéutico precoz y oportuno para prevenir y tratar las complicaciones.

**Palabras claves:** ataxia, telangiectasia, cerebelosa, autosómica recesiva, rehabilitación.

## RESUMO

A ataxia telangiectasia é uma doença rara, autossômica recessiva, onde ocorrem mutações no cromossomo 11, que se manifesta na infância, quase sempre precocemente, e se caracteriza pela presença de ataxia cerebelar, telangiectasias, hipotonia e atrofia muscular, distúrbios pigmentares da pele, imunodeficiência, infecções recorrentes e alta incidência de neoplasias, principalmente hematológicas. O diagnóstico pode ser pré-natal, através do estudo do líquido amniótico e na fase pós-natal, o quadro clínico, estudos de imagem (TC de crânio e RM) e estudos imunológicos levam ao seu diagnóstico. Seu prognóstico é ruim, os pacientes quase sempre morrem em idade precoce, por volta da adolescência, e não existe tratamento eficaz para ela, embora os pacientes necessitem de tratamento fisioterapéutico precoce e oportuno para prevenir e tratar complicações.

**Palavras-chave:** ataxia, telangiectasia, cerebelar, autossômica, recessiva, reabilitação.

## INTRODUCTION

Ataxia telangiectasia (A-T), also known as Louis-Barr syndrome, is an autosomal recessive genetic disease due to mutations of the ATM gene on the long arm of chromosome 11(q), which results in the formation of an abnormal inositol phosphatidyl-3-kinase-like protein involved in DNA damage control responses.<sup>(1,2,3)</sup> It has a worldwide prevalence of one in 40 000 and up to one per 100 000 live births.

It begins in the first decade of life, often when children begin to sit up and walk, and is characterized clinically by the following neurological signs and symptoms:

### Correspondence:

luben@infomed.sld.cu

### This article should be cited as:

Valdés-Gutiérrez, O.; Pérez-Morales, Y.; Gutiérrez-Corvo, L. & Ajo-Batista, A. Evaluación y manejo fisioterapéutico de un paciente con ataxia telangiectasia. Informe de caso. UO Medical Affairs. 2024; 3(1): 26-32.

- √ Progressive cerebellar ataxia, with cerebellar atrophy noted on MRI.
- √ Hypotonia, areflexia, peripheral neuropathy.
- √ Abnormal movements, especially choreoathetosis, and less frequently dystonia and myoclonus.
- √ Oculomotor apraxia. Requires rapid head movements to perform saccadic eye movements.

### Non-neurological signs and symptoms:

- √ Facial telangiectasias, especially in earlobes and conjunctival appearing in the first decade of life.
- √ Deficiency of humoral immunity, especially IgA2, there may also be a decrease in IgE and IgM, and cellular (lymphocytopenia, cutaneous anergy), which conditions the frequent appearance of recurrent infections, especially sinopulmonary.
- √ Hematological neoplasms (lymphomas, leukemias) in young people and epithelial malignancies in the elderly.

### Cutaneous alterations:

- proergic changes, with early loss of subcutaneous adipose tissue and early appearance of gray hair (90 %).
- chronic seborrheic dermatitis
- blepharitis
- pigmentary poikilodermal changes
- «café au lait» spots, vitiligo, acanthosis nigricans, hirsutism of arms and legs, alopecia areata, recurrent skin infections.

### Other clinical alterations:

- a) growth retardation (72 %)
- b) testicular hypoplasia or ovarian agenesis
- c) insulin-resistant diabetes.

The prognosis is poor, with death occurring in

adolescence, almost always due to respiratory failure or malignant disease. There is no effective treatment, although avoidance of sun exposure, supportive rehabilitation, and treatment of infections and neoplasms are recommended.<sup>(4,5,6,7)</sup> Prenatal screening can be performed by examination of amniotic fluid (increased alpha-fetoprotein, chromosomal DNA breaks in amniotic cells, and the presence of a clastogenic factor).<sup>(8,9,10)</sup>

The present study gives a brief description of the evaluation and physiotherapeutic management of a patient with ataxia telangiectasia, based on a case report.

### PATIENT OR CASE INFORMATION

Male patient, 20 years old, born of euthyroid delivery, at term (39 weeks), with an Apgar at birth 9/9, normal weight (3020 grams), height: 50 cm and CC: 33 cm, who was diagnosed with Ataxia Telangiectasia at two years of age.

#### Clinical findings of the case:

He had psychomotor development in accordance with his age until nine months, which began with muscular hypotonia that prevented him from holding his head, tilting it to the left, and he also could not hold himself sitting up. At 10 months he crawled and walked with support at 12 months, although he fell frequently. At the age of one year and seven months, hypochromic (21 in number)

and hyperchromic spots, brown with milk (50 in number) appeared all over the body, especially at the joints (elbows, knees and ankles), so neurofibromatosis type I was suspected.

At two years of age he presented an acute epiglottitis and at three and a half years of age conjunctival telangiectasias began to appear, retroauricular and later in elbows and ankles, he also had a latero pulsation with an abnormal gait pattern that caused falls.

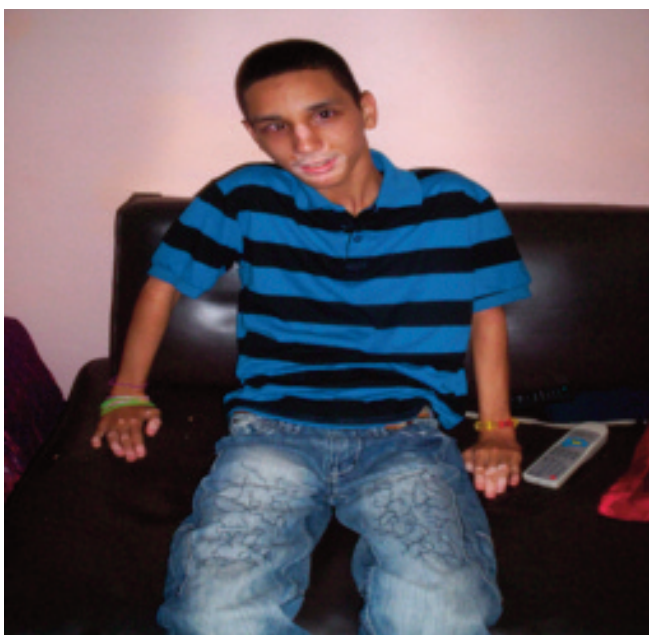
At five years of age he began to have repeated retrocardiac pneumonias, in addition to a generalized hypotonia, ataxic gait, dysmetria of the upper limbs, hyperpigmented spots, conjunctival telangiectasias and osteotendinous reflexes were present.

Learning delay and dysarthria appeared at six years of age. Until the age of seven he had independent ambulation, but from the age of nine he began to need external support for walking. At around 11-12 years of age she began to have deformity of the fingers, bilateral varus-equinus feet (later operated on) and muscular atrophy.

At the age of 13 he started with vagal crises and dizziness and a cardiovascular autonomic neuropathy was diagnosed; in addition, the hypocolored lesions spread and vitiligo was diagnosed.

From the age of 17 he presented multiple respiratory infectious conditions, bronchopneumonic type, leading to a hospital admission at the age of 18, with pleural effusion.

At age 20, physical examination revealed conjunctival telangiectasias, very slow eye movements with limitation of external and vertical gaze, bilateral nystagmus in horizontal position with strabismus, severe dysarthria, moderate to severe dysmetria, intention tremor, severe bilateral adiadokinesia, generalized myoclonias, generalized muscular atrophy with distal trophic disorders of the four limbs, generalized osteotendinous areflexia, ataxic gait with external support, thorax excavatum, thorax excavatum, thoracic excavatum, generalized muscular atrophy with distal trophic disorders of the four limbs, generalized osteotendinous areflexia, ataxic gait with external support, thorax excavatum, deformity (varus-equinus) in both feet, malnutrition by defect and car-



diovascular autonomic neuropathy, at skin level presence of coffee-with-milk colored and hypocolored spots (vitiligo). A few days before her 21st birthday, she died of respiratory failure due to a respiratory infection.

#### DIAGNOSTIC EVALUATION, GENERAL AND PHYSIOTHERAPEUTIC MANAGEMENT.

- ▶ Imaging studies: Evolved on cranial computed axial tomography she was found to have an intracellular arachnoidecele; the following year no cranial alterations were observed. Years later, a slight dilatation of the IV ventricle and signs of cerebellar atrophy were reported and finally a dilatation of the cerebellar sulci and a wide IV ventricle within normal limits with a large communication with the Cisterna Magna reminiscent of a Dandy Walker variety, with normal cisterna.
- ▶ Magnetic resonance imaging: Reveals severe cerebellar atrophy.
- ▶ Genetic studies: Determination of alpha-feto-protein- 40.7 U/I (elevated).
- ▶ Immunologic studies: yielded humoral deficit (low IgA and IgG levels); lymphocytic subpopulations were also studied (CD3+ 48- 744; CD4+ 21- 325; CD8+ 32- 495; CD 19; overall count- 4.7 \*10<sup>9</sup> /L).
- ▶ Electrocardiogram: mild sinus tachycardia, incomplete right bundle branch block and repolarization disorder, with inverted T wave in DIII and aVF, short QT interval and HR-100 per minute.

#### THERAPEUTIC INTERVENTION

The therapeutic approach to immuno-infectious manifestations was based on the following aspects:

- Optimization of vaccines
- Substitutive treatment with gamma globulins.
- Anti-infective prophylaxis and early initiation of antibiotic therapy in case of infection.
- Rehabilitation or physiotherapeutic treatment.

The patient from the onset of the disease received physical rehabilitation, with early stimulation with the aim of achieving an adequate psychomotor development and helping to prevent and palliate the appearance of complications in the course of the dis-

ease. On two occasions she received specialized treatment and care during her adolescent stage, with scheduled admissions to the International Reference Center for Hereditary Ataxias, in Holguín Province.

#### Pillars or Guidelines of physiotherapy treatment

- Respiratory physiotherapy Respiratory physiotherapy consists of a group of specific manual exercise techniques aimed at preventing the onset of complications. Respiratory physiotherapy is used in various respiratory problems benefiting patients with bronchial hypersecretion and / or retention of secretions hoping to improve mucociliary clearance, and increase the amount of expectoration secretion preventing respiratory tract infections and improving lung function. Any alteration of the respiratory mechanics, which prevents or restricts the lungs to expand adequately, requires early intervention of respiratory physiotherapy. Possibly and in order to benefit patients in terms of improving respiratory function, quality of life.<sup>(11,12)</sup>

#### Respiratory kinesthetic techniques

- 1 afe: (increase or acceleration of expiratory flow) at low volume and high flow. The patient is asked to exhale rapidly and with open glottis. In this case, the volume of air previously inspired must be minimal; the flow, on the other hand, must be fast. If the patient's condition allows it, the expiratory phase can be assisted with manual thoracic and abdominal pressures. This technique helps to drain the mucus avoiding severe complications such as pneumonia. It is also indicated in pediatric patients.
- 2 ELPr: (prolonged slow expiration) It is a passive technique, obtained by means of a slow thoracoabdominal pressure that starts at the end of a spontaneous expiration and continues until residual volume (VR), it promotes the clearance of the peripheral airway (Postiaux, 2000; Aparecida & Oliveira, 2016). The use of the ELPr significantly decreases of some respiratory symptoms of bronchial obstruction such as wheezing, retractions and respiratory frequency.<sup>(11)</sup>
- 3 Vibrations: These are pressure maneuvers on the thorax, of low intensity and a frequency of



approximately 10 to 15 Hertz, with the objective of loosening and mobilizing secretions. They are applied manually by vibrating, shaking or compressing the chest wall during expiration.<sup>(12)</sup>

- 4 Assisted cough (ta): It is a technique that aims to direct coughing in subjects who present a decrease in any of its phases that leads to the non-elimination of secretions. The kinesiologist provides manual assistance, performed by means of manual abdominal pressure that seeks to provide diaphragmatic containment to produce an effective expiratory phase.<sup>(13)</sup>
  - 5 Compression-decompression: In this maneuver, manual pressure (compression) is applied to the thorax during the expiratory phase, and at the beginning of the inspiratory phase, the kinesiologist's hands are withdrawn abruptly (decompression). Manual pressures make it possible to increase expiratory volumes and flows.<sup>(14)</sup>
- Inhalotherapy: The purpose of inhalotherapy is to humidify the thick pulmonary secretions adhered to the bronchial walls, making their elimination easier. The physiotherapist uses inhalation therapy in the form of nebulized with physiological solution (NaCl at 0.9 %) with the objective of fluidifying the secretions, decreasing their adherence and increasing the volume of secretions eliminated.
  - Oxygen therapy: The indication for the use of oxygen therapy is the reduction of arterial oxygen pressure, due to abnormal pulmonary gas changes. It is used in patients who present residual hypoxia, the changes in the partial pressure of oxygen are decreased.
  - Non-invasive mechanical ventilation (NIMV): There are two types of non-invasive ventilation: negative pressure and positive pressure, but the former are no longer used, therefore, when this presentation refers to NIMV, it means positive pressure ventilation. It is applied with a ventilator through different interfaces such as face mask, orofacial mask, nasal mask, helmet, etc. This modality improves the patient's respiratory status, reduces the ventilatory work due to the physiological mechanism provided by conventional mechanical ventilation. Through the inter-

mittent application of transpulmonary pressure, the circulating volume increases and inspiratory muscle fatigue is reduced. Functional residual capacity is increased, alveolar opening of collapsed units is favored, thus reducing shunt and facilitating the ventilation/perfusion ratio. This effect increases oxygenation, decreases work of breathing and improves pulmonary distensibility.<sup>(15,16)</sup> This modality was tried with this patient, but he did not accept it because he was uncomfortable with the use of the face mask, which contributed to the fatal outcome of the case.

- Psychological support: Psychological support should be approached from a two-way care perspective, aimed at the family and the patient. The aspects to consider regarding the communication of the diagnosis to the parents, given the facilitation of the first emotional impact, are: the speeding up of the results, ensuring their reliability; and the communication of the diagnosis by expert personnel and in person.

We can transfer the importance of the disappearance of uncertainty and the reinforcement of the identified and shared feeling that, with the work in union, may lead to a more defined plan of action and will mean the beginning of the process of acceptance of the disease.

In these cases, the patient will be part of a joint diagnostic communication process with the therapist who will be assigned to the case, so that the scope of the information to be received is previously evaluated, ensuring that he/she is able to understand and manage emotionally and cognitively the implications derived from the knowledge of his/her condition.

- Genetic and family counseling: Either when there is clinical suspicion or when there is genetic confirmation, patients and their parents should initially be referred to the Genetics consultation, with the following objectives:
  - Assess the mutations found. Some of the specific variants produce non-classical forms of A-T with a clinical spectrum and prognosis different from the classical forms and therefore require a specific approach and management.
  - To advise parents about the risk of recurrence



in case of a new gestation. To explain and clarify the different reproductive options, their advantages and disadvantages.

- Adequate prevention measures and early detection of carriers.
- Counsel both parents and other family members who may be heterozygous carriers regarding the increased risk of cancer. Clarify that this risk depends on the type of mutation, but also on many other factors (environmental and familial).<sup>(17)</sup>

### CONCLUDING REMARKS

Primary immunodeficiencies (PIDs) are very diverse, complex diseases that in most cases affect different organs and systems. A correct diagnosis is very important, as well as adequate treatment and follow-up to improve the quality of life of patients.

A-T is a neurodegenerative entity that nowadays can occasionally be suspected by detecting decreased values of T-cell receptor excision circles (trecs), and can be diagnosed shortly after birth in a pre-symptomatic phase of the disease. Most cases, however, are diagnosed at a later stage, after the appearance of the first clinical signs. In any case, the emotional impact that the diagnosis may have on the patients' families should be taken into account, requiring emotional and psychological support throughout the entire diagnostic process and in all phases of evaluation and subsequent treatment.<sup>(18,19)</sup>

Ataxia Telangiectasia is a rare genetic disease, with a very varied clinical picture that includes neurological and non-neurological symptoms and signs; it has a poor prognosis, as it has no effective treatment and leads to premature death due to its infectious and neoplastic complications.<sup>(19)</sup>

### BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM.** Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):159.
- Dumas CDLH, Tavares FS, Netto HDPR, Campos VSP, Valente CFC, Pereira LLD.** Ataxia-telangiectasia: immunological profile and clinical course. *World Allergy Organ J.* 2015; 8(Suppl 1): A203.

- Pommerening H, van Dullemen S, Kieslich M, Schubert R, Zielen S, Voss S.** Body composition, muscle strength and hormonal status in patients with ataxia telangiectasia: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:155.
- Beaudin M, Klein CJ, Rouleau GA, Dupré N.** Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposed classification. *Ataxias of the cerebellum.* 2017;4:3.
- Monterrubio Ledezma CE, Corona Rivera A, Corona Rivera JR, Rodríguez Casillas LJ, Hernández Rocha J, Barros Nuñez P, et al.** [Ataxia telangiectasia. diagnosis and follow-up in 4 cases]. *Gac Med Mex.* 2013;149(4): 448-53.
- Renaud M, Tranchant C, Koenig M, Anheim M.** Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias With Elevated alpha-Fetoprotein: Uncommon Diseases, Common Biomarker. *Mov Disord.* 2020; 35(12):2139-2149.
- Gatti R, Perlman S.** Ataxia-Telangiectasia. 1999 Mar 19 [Updated 2016 Oct 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon Ra, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
- Takashima T, Okamura M, Wen Yeh T, Okano T, Yamashita M, Tanaka K, et al.** Multicolor flow cytometry for the diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol. Journal of Clinical Immunology;* 2017;37(5):486-95.
- Blom M, Schoenaker MHD, Hulst M, de Vries MC, Weemaes CMR, Willemsen MAAP, et al.** Dilemma of reporting incidental findings in neonatal screening programs for SCID: the parental perspective on ataxia telangiectasia. *Front Immunol.* 2019; 10:1-11.
- Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, Abolhassani H, Yazdani R, Aghamohammadi A.** Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis, and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(9):859-871.
- Postiaux G, Louis J, Labasse HC, Gerroldt J, Kotik AC, Lemuhot A, et al.** Evaluation of an

- alternative chest physiotherapy method in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Respir care*. 2011;56(7):989-994.
- <sup>12</sup> **Holmes M, Moreno A.** 1995. Effects of Chest Percussion Maneuvering in Patients with Exacerbated COPD. Degree Seminar. Kinesiology Degree. Universidad de Chile.
- <sup>13</sup> **Postiaux G.** La kinésithérapie respiratoire du poumon profond. Bases mécaniques d'un nouveau paradigme. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2014;31(6):552-567.
- <sup>14</sup> **Delplanque D, Antonello M, Corriger E.** Physiotherapy and respiratory resuscitation (1996). Masson.
- <sup>15</sup> **Calderón P.** Respiratory therapy alveolar recruitment. *Rev. colomb. Anesthesiol*. 1991;19(3): 489-497.
- <sup>16</sup> **Caviedes I.** 2000. Respiratory Insufficiency and Mechanical Ventilation. Editorial Mediterráneo, Santiago de Chile.
- <sup>17</sup> **Van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, Merkus PJFM, van Deuren M, de Groot IJM, et al.** Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59(7):680-9.
- <sup>18</sup> **El Boustany P, Gachelin E, Colomban C, Cernoia J, Sudour P, Carsin A, et al.** A review of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children with a focus on the role of long-term treatment with macrolides. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(4):487-496.
- <sup>19</sup> **Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Méndez-Echevarría A, Allende LM, Alsina L, Bravo García-Morato M, et al.** Executive summary of the consensus document on the diagnosis and management of patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(10):3342-3347.

