

BÖLÜM 55

ATAKSİ TELENJIEKTAZİ VE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Elif ACAR ARSLAN¹

ATAKSİ-TELENJIEKTAZİ

Giriş

Ataksi telenjektazi (AT), otozomal resessif olarak kalıtılan DNA tamir mekanizması bozukluğu olan hastalık grubundandır. AT'si olan olgular, ilerleyici serebellar ataksi, anormal göz hareketleri, okülokütanöz telenjektazi ve immun yetmezlik ile kendini gösterir. Hasarlı gen, 11q22.3'de kodlanmış olup ATM geni olarak adlandırılır. ATM kinaz, DNA hasarını kontrol eder ve hücre siklusundaki progresyonu durdurur. DNA hasarını tespit eder. DNA hasarının varlığında, ATM kinaz, tümör supresyon proteinini P53'ü fosforile eder. Fosforile olan P53, hücre siklüsünde durmaya veya apopitoza neden olur. ATM kinazın yokluğunda, P53 fosforile olamaz. Hücre siklusu bir sonraki aşamaya geçerek, tümöral fonksiyonlara neden olur.

AT'de, gerek santral sinir sistemi gerek ise periferik sinir sistemi tutulur. Santral sinir sistemi anormallikleri daha ciddidir. Purkinje hücrelerinde kayba neden olarak serebellar atrofiye neden olur. Timus dokusu ise, hipoplastiktir. Hassall corpuscle yoktur ve lenfosit sayısı azalmıştır. Bu da, hastalığın immun yetmezlik ile birlikteliğini açıklamaktadır.

AT'nin prevalansı 1/20 000-1/100 000 olarak geçmektedir.^{1,2} Homozigot mutasyon taşıyan bireyler, ilerleyici serebellar ataksi, anormal göz hareketleri, okülokütanöz telenjektaziler, immun yetmezlikler ve nörolojik anormallikler ile kendini gösterir. Maligniteye eğilim bulunmaktadır. Büyüme geriliği eşlik edebilir. İnsulin direnci nedeni ile diabetes mellitus olabilir.

En erken klinik bulgu ataksidir. İlk beş yılda genellikle sağlıklıdır. Fakat sonrasında dengesizlik gelişir. Bir kısım çocukta ise, daha infant döneminde iken ataksi bulgusu belirir. Diğer, ataksik olgulardan farkı, çocukların dar kaideli de yürümeyi başarabilmesidir. Kaba motor gelişiminde, anormallikler görülür. Ancak okula başlama yaşına kadar kısmen, "stable" olarak kaldığından dolayı hastalık sıklıkla serebral palsi ile karıştırılır. Fakat zamanla disartiri ve kompleks hareket bozuklukları gelişmeye başlar. Yaşamın ikinci dekadında birçok çocuk artık tekerlekli sandalyeye bağlanmıştır.^{3,4}

En erken göz bulgularından biri de okülomotor apraksidir. Yani, hızlı bakış değişimi esnasında baş ve göz hareketlerindeki koordinasyondaki bozulmanın oluşturduğu bulgu-

¹ Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, elifacararslan@gmail.com

rinde, albümin düzeyi düşük olabilir. Kolesterol düzeyi yüksek olabilir.^{3,30-32}

Ataksi Okülomotor Apraksi Tip 2

İlerleyici serebellar ataksi, okülomotor apraksi, distal amiyotrofi ve nöropati ile karakterizedir. Elektromiyelografide, duyuusal ve motor aksonal nöropati beklenmektedir. Genellikle 15 yaş civarında bulgu vermeye başlar. Nöropati sık görülür. Kanda, alfa-feto protein düzeyi yükselmiştir. Bazen, kreatin fosfokinaz (CPK) da yüksek olabilir. Albumin normaldir. Ancak, kolesterol, tip1'de olduğu gibi yüksek olabilir.^{4,5,11,34,35}

AOA Tip 4

Dört yaş civarında başlar. Distoni eşlik edebilir. Hatta ilk bulgusu distoni olabilir. Nöropati ve kaslardaki güçsüzlük sık görülür.

Yaşamın ilk 10 yılında genellikle başlar. Ciddi ve şiddetli okülomotor apraksi beklenir. Alfa fetoprotein 1.5-4 kat kadar olacak şekilde yükselir. Bazı olgularda, kolesterol yüksek olabilir, albümin düşük olabilir. Kreatin kinaz, yine bazı olgularda yüksek olabilir.^{6,7,36}

Özetle

AT, kromozom 11q22.3'de kodlanan ATM genindeki homozigot mutasyon sonucunda oluşan bir hastalıktır. Sözkonusu genin ürünü, hücre siklüsünde rol oynadığı için DNA hasarının korunmasında önemlidir. Santral ve periferik sinir sistemini etkiler, ancak santral sinir sistemi üzerindeki yıkımları daha ciddi boyutlardadır. İlerleyici, serebellar ataksi, anormal göz hareketleri, okülökütanöz telenjektaziler, immun yetmezlik ile karakterize bir hastalıktır. Pulmoner hastalık, malignite, radyasyona hassasiyet, insülin direnci ile beraber diabetes mellitus olabilir. Immunglobulin A'daki yaşa göre en az 2SD düşüklüğün olması ve serum alfa fetoproteininin en az 2SD üzerinde bir değerde saptanması tanısal önemi bulunmaktadır. AT'yi diğer kronik ataksik sendrom-

lardan ayırt etmek zordur. Zihinsel gelişimin de ilk başlangıçta pek fazla etkilenmeyişi ile ataksik serebral palsi ile karıştırılabilir. Eğer, geç başlangıçta, klinik bulgular vermeye başlar ise, bu kez de Friedreich ataksisi ile karıştırılabilir. Ayırıcı tanıda, AOA tip 1, AOA tip 2, AT benzeri hastalık yer alır. Multisistem tutulumu olduğu için prognozu kötü olup, ilerleyici pulmoner hastalık veya kanserler nedeniyle olgular, genellikle kaybedilir. Küratif bir tedavisi bugün için olmayıp, eşlik eden komorbiditelerin ayrı ayrı tedavi edilmesi gerekmektedir. Ataksi-okülomotor apraksilerin ise en yaygın tipi tip1 ve 2'dir. Tip1'den APTX mutasyonu, tip 2'den, SETX mutasyonu sorumludur. Ataksi yanı sıra, okülomotor apraksi, nöropati ve serebellar atrofi beklenir. Tip1'de albümin düzeyi düşük olabilir. Tip 2'de albümin düzeyi normaldir, ancak alfa fetoprotein düzeyi normalden yüksektir.³⁷

KAYNAKLAR

1. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987; 316:1289.
2. Swift M, Morrell D, Cromartie E, et al. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 1986; 39:573.
3. Crawford TO. Ataxia telangiectasia. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5:287.
4. Perlman SL, Boder Deceased E, Sedgewick RP, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia. *Handb Clin Neurol* 2012; 103:307.
5. Hoche F, Frankenberg E, Rambow J, et al. Cognitive phenotype in ataxia-telangiectasia. *Pediatr Neurol* 2014; 51:297.
6. Vinck A, Verhagen MM, Gerven Mv, et al. Cognitive and speech-language performance in children with ataxia telangiectasia. *Dev Neurorehabil* 2011; 14:315.
7. Lefton-Greif MA, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Oropharyngeal dysphagia and aspiration in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2000; 136:225.
8. Kwast O, Ignatowicz R. Progressive peripheral neuron degeneration in ataxia-telangiectasia: an electrophysiological study in children. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:800.
9. Taylor MJ, Logan WJ. Multimodal electrophysiological assessment of ataxia telangiectasia. *Can J Neurol Sci* 1983; 10:261.

10. Greenberger S, Berkun Y, Ben-Zeev B, et al. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:932.
11. Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. *Pediatrics* 1998; 102:98.
12. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004; 144:505.
13. Bott L, Lebreton J, Thumerelle C, et al. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr* 2007; 96:1021.
14. Crawford TO, Mandir AS, Lefton-Greif MA, et al. Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia. *Neurology* 2000; 54:1505.
15. Morgan JL, Holcomb TM, Morrissey RW. Radiation reaction in ataxia telangiectasia. *Am J Dis Child* 1968; 116:557.
16. Waldmann TA, McIntire KR. Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet* 1972; 2:1112.
17. Waldmann TA, Broder S, Goldman CK, et al. Disorders of B cells and helper T cells in the pathogenesis of the immunoglobulin deficiency of patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Invest* 1983; 71:282.
18. Rivat-Peran L, Buriot D, Salier JP, et al. Immunoglobulins in ataxia-telangiectasia: evidence for IgG4 and IgA2 subclass deficiencies. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 20:99.
19. Roifman CM, Gelfand EW. Heterogeneity of the immunological deficiency in ataxia-telangiectasia: absence of a clinical-pathological correlation. *Kroc Found Ser* 1985; 19:273.
20. Sanal O, Ersoy F, Yel L, et al. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 1999; 19:326.
21. Fiorilli M, Businco L, Pandolfi F, et al. Heterogeneity of immunological abnormalities in ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 1983; 3:135.
22. Giovannetti A, Mazzetta F, Caprini E, et al. Skewed T-cell receptor repertoire, decreased thymic output, and predominance of terminally differentiated T cells in ataxia telangiectasia. *Blood* 2002; 100:4082.
23. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res* 1981; 15:50.
24. McGrath-Morrow SA, Gower WA, Rothblum-Oviatt C, et al. Evaluation and management of pulmonary disease in ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:847.
25. Schroeder SA, Swift M, Sandoval C, Langston C. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:537.
26. Nissenkorn A, Hassin-Baer S, Lerman SF, et al. Movement disorder in ataxia-telangiectasia: treatment with amantadine sulfate. *J Child Neurol* 2013; 28:155.
27. Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology* 2009; 73:430.
28. Hernandez D, McConville CM, Stacey M, et al. A family showing no evidence of linkage between the ataxia telangiectasia gene and chromosome 11q22-23. *J Med Genet* 1993; 30:135.
29. Klein C, Wenning GK, Quinn NP, Marsden CD. Ataxia without telangiectasia masquerading as benign hereditary chorea. *Mov Disord* 1996; 11:217.
30. Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, et al. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort. *Pediatr Res* 2016; 79:889.
31. Moin M, Aghamohammadi A, Kouhi A, et al. Ataxia-telangiectasia in Iran: clinical and laboratory features of 104 patients. *Pediatr Neurol* 2007; 37:21.
32. Stewart E, Prayle AP, Tooke A, et al. Growth and nutrition in children with ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child* 2016; 101:1137.
33. Gatti R, Perlman S. Ataxia-Telangiectasia. In: *GeneReviews*, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Eds), University of Washington, Seattle 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/> (Accessed on August 06, 2019).
34. Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO. Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. *Ann Neurol* 1999; 46:287.
35. Baloh RW, Yee RD, Boder E. Eye movements in ataxia-telangiectasia. *Neurology* 1978; 28:1099.
36. Méneret A, Ahmar-Beaugendre Y, Rieunier G, et al. The pleiotropic movement disorders phenotype of adult ataxia-telangiectasia. *Neurology* 2014; 83:1087.
37. <https://www.uptodate.com/contents/ataxia-telangiectasia>.