

Ataksi telanjiektazi ve ikincil hastalıklar

Ataxia telangiectasia and secondary diseases

Türkan Patroğlu, Hatice Eke Güngör*, Hüseyin Baz**, Ekrem Ünal***

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji, Hematoloji Bilim Dalları, Kayseri, Türkiye

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**Göksun Devlet Hastanesi, Kahramanmaraş, Türkiye

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Ataksi telanjiektazi nadir görülen otozomal çekinik geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu geriye dönük çalışmada ataksi telanjiektazili hastalarda saptanan immünolojik anormallikler ve izlemde gözlenen ikincil hastalıkları belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ataksi telanjiektazi tanısı ile izlenmekte olan 20 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Başvuru yakınmaları, tanı yaşları, anne-baba akrabalığı, kardeşlerde benzer hastalık veya ölüm öyküsü, lenfosit alt grup dağılımı, immünglobülin ve alfa fetoprotein düzeyleri, takipte karşılaşılan ikincil hastalıklarla ilgili olarak akciğer tomografileri, patolojik inceleme sonuçları ve trioid hormon ve oto-antikör seviyeleri, klinik seyirleri incelendi.

Bulgular: En sık başvuru nedeninin dengesiz yürüme ve yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar olduğu; en sık immünolojik bulgunun immünoglobulin A eksikliği ve yardımcı T lenfosit hücre azlığı olduğu; üç hastada bronşiektazi, iki hastada Hashimoto troiditi, iki hastada Hodgkin lenfoma geliştiği; lenfoma tanısı alan her iki hastanın da enfeksiyon nedeni ile öldüğü saptandı.

Çıkarımlar: Değişik klinik durumlar ataksi telanjiektazi hastalığına eşlik edebilir. Hastalık hakkında farkındalık erken tanı ve eşlik eden komplikasyonların tedavisine olanak sağlar. Kesin bir tedavisi olmayan bu hastalıktan korunmak için akraba evliliklerinden kaçınma ve genetik danışma verilmesi önemlidir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 38-42*)

Anahtar sözcükler: Ataksi telanjiektazi, Hashimoto troiditi, ikincil hastalıklar, immünolojik bozukluk, kanser

Summary

Aim: Ataxia telangiectasia is a rare autosomal recessive neurodegenerative disorder. In this retrospective study, it was aimed to evaluate immunological abnormalities and secondary diseases during the course of the patients with AT.

Material and Method: Twenty patients diagnosed as ataxia telangiectasia were retrospectively evaluated in this study. The initial complaints, age at diagnosis, consanguinity of the parents, similar disease history or death of the siblings, the distribution of lymphocyte subset, level of immunoglobulin and the results of thorax tomography, pathological examination, thyroid hormone and auto-antibody related to the secondary disease, clinical courses were analyzed.

Results: The most frequent complaint at admission was unstable gait and repeated sinopulmonary infections. The most common findings were low immunoglobulin A levels and low number of T helper lymphocytes. Three of the patients developed bronchiectasis and two of the patients developed Hashimoto's thyroiditis, whereas two patients who suffered from Hodgkin's lymphoma died due to infections subsequently.

Conclusions: Several secondary clinical situations may be associated with ataxia telangiectasia. Clinical suspicion of this entity allows an early diagnosis and treatment of complications. Genetic counseling is crucial in the prevention of this disease which has no definitive treatment primarily in communities with a high prevalence of consanguineous marriages. (*Turk Arch Ped 2012; 47: 38-42*)

Key words: Ataxia telangiectasia, cancer, Hashimoto's thyroiditis, immunological disorder, secondary diseases

Giriş

Ataksi telanjiektazi (AT) ilerleyici serebellar ataksi, göz ve deride telanjiektaziler, yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar ve değişik derecede humoral ve hücrel immün yetersizlik, iyonizan radyasyona duyarlılık ve kanser sıklığında artış ile belirgin nadir bir

hastalıktır (1,2). Telanjiektaziler tipik olarak konjonktiva, kulak kepçesi ve burun üzerindedir. Hastalık sıklığının 40 000-100 000 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Otozomal çekinik (resesif) geçiş gösteren bu hastalıkta kızlar ve erkekler eşit olarak tutulur (3). Hücre döngüsünün kontrolü ve DNA tamirinde görevli bir proteini kodlayan 11q22-23 no'lu kromozomda yerleşmiş ATM

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ekrem Ünal, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye E-posta: drekremunal@yahoo.com.tr-ekremunal@erciyes.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 16.05.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.10.2011

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

genindeki bir mutasyon sonucu kromozom kırıkları ortaya çıkar (4,5). Lenfositlerde kromozom düzenlenmesinin bozulması nedeni ile özellikle lösemi ve lenfoma gibi lenforetiküler sistem kanserleri riski artmıştır.

Hastalık genellikle 1-4 yaşları arasında dengesiz yürüme ile başlar. Okülo-motor apraksi ve dizatri siktir, fakat küçük çocuklarda saptamak zordur (1). Hastaların çoğunda telanjiektaziler nörolojik bulgulardan yıllar sonra ortaya çıkar (6). Serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyinde artma ve immünolojik anormallikler, hastaların %95'inde görülür (7,8).

Ataksi telanjiektazinin nöropatolojik bulgusu granüler ve purkinje hücrelerindeki yozlaşmaya bağlı olarak beyin korteksinde atrofidir. Bazı araştırmacılar nörolojik anormalliklerin atrofinin derecesi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (9).

Bu geriyeye dönük çalışmada AT'li hastalarda saptanan immünolojik anormallikler ve izlemde gözlenen ikincil hastalıkları belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nda izlenen 20 hastanın başvuru yakınmaları, tanı yaşları, anne-baba akrabalığı, kardeşlerde benzer hastalık veya ölüm öyküsü, immünolojik değerlendirme, serum AFP düzeyleri, izlemde karşılaşılan sorunlar ve seyirleri geriyeye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular

Ataksi telanjiektazi tanısı, ilerleyici serebellar ataksi ve ilerleyici göz ve deri telanjiektazisi varlığında konuldu. Hiçbir hastada AT mutasyonu bakılmadı. On'u kız 10'u erkek olmak üzere 20 hasta AT nedeni ile izlenmekteydi. Hastaların ortalama tanı yaşı dokuz yıl idi. Dokuz hastanın (%45) bir kardeşinde ve bir hastanın üç kardeşinde benzer hastalık olduğu saptandı. Hastaların tamamında başvuru yakınması dengesiz yürüme idi ve bu durum ilk yürümeye başladıkları günden itibaren vardı. On üç hastada yineleyen sinopulmoner enfeksiyon öyküsü olup, hepsinin fizik muayenesinde ataksi, serebellar testlerde beceriksizlik, bulber konjonktivada telanjiektaziler saptandı ve sekiz hastada (%40) büyüme geriliği vardı. Hastalardan ikisinin izleminde Hodgkin lenfoma gelişti ve her ikisi de enfeksiyon nedeni ile kaybedildi. Boyunda şişlik yakınması ile başvuran iki hastada Hashimoto tiroiditi gelişti. Üç hastada ise yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar sonucunda bronşektazi geliştiği görüldü. Üç hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) serebellar atrofi olduğu gözlemlendi.

Tüm hastaların immünoglobülin (Ig) ölçümleri, intravenöz immünoglobülin (İVİG) verilmeden önce yapıldı, 10 hastada IgA eksikliği ve sekiz hastada IgG2 eksikliği vardı. Üç hastada tek başına IgA eksikliği, altı hastada IgG2 eksikliği, bir hastada ise hipogamaglobülinemi (IgM, IgG ve IgG2 eksikliği) saptandı. Altı hastada yardımcı T lenfosit sayısında azalma saptandı. Hastaların tamamının serum AFP değerleri yüksek bulundu. Karyotip çalışmasında üç hastada kromozom kararsızlıkları saptandı. İmmünglobülin G2 eksikliği olan sekiz hasta ile IgG değeri normalden düşük olan bir hastaya tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar nedeni ile üç haftada bir İVİG desteği (400 mg/kg) verildi (Tablo 1,2).

Tablo 1. Ataksi telanjiektazisi olan hastaların özellikleri

Cinsiyet	Kız	10 (%50)
	Erkek	10 (%50)
Yakınmanın başlangıç yaşı		4 (1,5-7)
Tanı yaşı		9 (2-14)
Başlangıç bulgusu	Ataksi	20 (%100)
	Telanjiektazi	17 (%85)
Eşlik eden bulgular	Yineleyen sinopulmoner enfeksiyon	13 (%65)
	Zeka geriliği	4 (%20)
	Alopesi areata	1 (%5)
	Büyüme geriliği	8 (%40)
Akrabalık	2. derece akrabalık	9 (%45)
	3. derece akrabalık	6 (%30)
Kardeş ölüm öyküsü		3 (%15)
Ailede AT öyküsü		5 (%25)
		ortalama±SS (en düşük-en yüksek)
Kaç yıldır izlendiği		8±7 (1-15)
Laboratuvar	Anemi	5 (%25)
	Lenfopeni	5 (%25)
Kraniyal MRG	Beyinde atrofi	3 (%15)
Laboratuvar değerleri		ortalama±SS (en düşük-en yüksek)
	IgG (mg/dl)	985±398 (36,8-1700)
	IgA (mg/dl)	77,9±74 (5,85-228)
	IgM (mg/dl)	146±70 (65-309)
	IgE (IU/ml)	25±67 (0,02-305)
	IgG1 (mg/dl)	961±248 (504-1330)
	IgG2 (mg/dl)	112±102 (29-356)
	IgG3 (mg/dl)	50±39 (9-136)
	IgG4 (mg/dl)	21±27 (0,71-90,8)
	CD3 (%)	60±10 (39,1-73,9)
	CD3 CD4+ (%)	32±9 (13,3-52)
	CD3 CD8+ (%)	29±9 (17,7-50)
	CD16 (%)	26±16 (2,2-62,8)
	CD19 (%)	11±6 (1,5-22,4)
	AFP (ng/ml)	203±166 (12,3-579)

AFP: Alfa fetoprotein, AT: Ataksi-Telanjiektazi, CD: Cluster of differentiation, Ig: İmmünglobülin, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 2. İkincil hastalığa sahip AT'li hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta	A	B	C	D	F	G
Cinsiyet	Kız	Kız	Kız	Erkek	Erkek	Kız
Yakınma başlangıç yaşı	7	4	1,5	5	2	5
AT tanısındaki yaşı	9,5	9	12	14	6	8
Eşlik eden bulgular	-	Zeka geriliği	-	-	-	Alopesi areata
Akrabalık	3. derece	2. derece	2. derece	-	3. derece	-
Ailede AT öyküsü	+	-	-	+	-	-
Laboratuvar değerleri						
IgG (mg/dl)	1200	729	552	872	368	1360
IgA (mg/dl)	228	5,85	19,8	60	6,2	6,67
IgM (mg/dl)	244	83	88,7	174	107	80,6
IgE (iu/ml)	1	4,5	5	61	5,2	5
IgG1 (mg/dl)	942	114	536	715	1190	1060
IgG2 (mg/dl)	279	40,9	105	47	39,3	16,5
IgG3 (mg/dl)	88	18,4	94,5	10	11,4	14
IgG4 (mg/dl)	51	6,7	6,95	11	9,08	6,95
Mutlak lenfosit sayısı (/mm ³)	3040	2260	1872	1970	1686	1930
CD3 (% - mutlak sayı)	58,3 - 1772	85,2 - 1925	62,5 - 1170	54,1 - 1065	64,7 - 1090	54,7 - 1055
CD3 CD4+ (% - mutlak sayı)	34,8 - 1057	29,6 - 669	25,1 - 471	21,8 - 429	13,3 - 224	27,4 - 529
CD3 CD8+ (% - mutlak sayı)	35,6 - 1082	49,8 - 1125	32,6 - 610	33,2 - 654	29,3 - 494	32,7 - 633
CD16 (% - mutlak sayı)	28 - 851	8,1 - 183	25,6 - 479	31,3 - 616	18,9 - 318	23,2 - 448
CD19 (% - mutlak sayı)	12,5 - 380	3,0 - 68	2,8 - 52	3,2 - 63	22,4 - 377	6,4 - 123
AFP (ng/ml)	127,5	5540-3280	145	106	77	53
İkincil hastalık						
	Hashimoto troiditi	Hashimoto troiditi	Hodgkin lenfoma ve bronşektazi	Hodgkin Lenfoma	Bronşektazi	Bronşektazi

AFP: alfa fetoprotein, AT: Ataksi-Telanjiektazi, CD: Cluster of differentiation, Ig: İmmunglobulin

Tartışma

Nörolojik belirtiler özellikle de serebellar ataksi, AT'de ilk ortaya çıkan klinik özelliktir ve tüm hastalarda görülmektedir. Ataksi tipik olarak çocuklar yürümeye başladıktan kısa bir süre sonra ortalama 12 ile 18. aylarda ortaya çıkar (10). Bizim hastalarımızın tamamının ilk yakınması dengesiz yürüme idi ve bu belirti yürümeye ilk başladıkları günden itibaren vardı. Telanjiektaziler hastalığın en belirleyici bulgularındandır ve genellikle 6 ile 8. yaşlarda ortaya çıkar (10). Literatürde hastalık tanı yaşının gözde telanjiektazilerin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2). Bizim hasta grubumuzun ortalama tanı yaşı dokuz yıl idi ve tanı anında hastaların tamamında gözde telanjiektaziler vardı.

Hastalığın başlangıç döneminde beyin MRG normal olmakla birlikte belirtilerin başlangıcından birkaç yıl sonra genellikle 10

yaş civarında serebellar atrofi gelişir (9). Kraniyal görüntüleme yapılan üç hastamızda da serebellar hemisfer ve vermiste atrofi saptandı. Serum AFP seviyesinde artma tanımlandıktan sonra AFP düzeyi ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. Bizim hastalarımızın hepsinde tanı anında AFP düzeyinde artış saptandı. Literatüre göre en sık görülen humoral immün yetersizlik IgA ve IgG2 eksikliği, en sık görülen hücrel immün yetersizlik ise T lenfosit sayısında azalmadır (10). Benzer şekilde bizim hastalarımızda da en sık görülen humoral immün yetersizlik IgA eksikliği (%76,9) ve IgG2 eksikliği (%61,5) idi. Hastaların % 46,1'inde de T lenfosit sayısı azalmış idi.

Ataksi telanjiektazinin iki özgün bulgusu olan erken başlangıçlı serebellar ataksi ile göz ve deride telanjiektazileri olan hastalarda tanı klinik olarak konuldu. Tanının şüpheli olduğu durumlarda serum AFP düzeyinde artmanın ve ATM gen mutasyonunun gösterilmesi tanı koydurucudur. Yineleyen

sinopulmoner enfeksiyonların varlığı ve aile öyküsü tanının erken konulmasını sağlayabilir. Otozomal çekinik geçişli bir hastalık olması nedeni ile ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda (Türkiye'de %21) görülme sıklığı daha yüksektir (11). Bizim hastalarımızın da %75'inde akraba evliliği ve %25'inde de benzer hastalık öyküsü vardı.

İmmün yetersizlik ve enfeksiyonlara artmış eğilim hastalığın bir diğer ana bulgusudur. Humoral ve hücrel immünitede değişik bozukluklar tarif edilmiştir. En sık görülen humoral immün yetersizlik IgA eksikliği, IgE düşüklüğü, daha düşük oranda IgG eksikliği ve özellikle IgA eksikliği olan olguların yarısında IgG2 eksikliği eşlik edebilir. İmmünglobülin M hafif yüksek olabilir. Ataksi telanjiektazide izlenen immünglobülin değişiklikleri B hücre sayısında azalma ile ilişkili olmayıp B hücre farklılaşmasındaki bozukluğa bağlıdır. B hücrelerinin IgA ve IgE sentez eden plazma hücrelerine olgunlaşmasında veya yardımcı T lenfosit etkinliğinde azalma sorumlu tutulmaktadır, ayrıca ağır kombine immün yetersizlik tablosu görülebilir (12-15). Ersoy ve ark. (12) 160 AT'li olgunun klinik ve immünolojik özelliklerinin değerlendirdiği çalışmada, olguların %51,3'ünde IgA eksikliği, %26,6'sında IgM düzeylerinde artış bildirilmiştir. Ataksi telanjiektazili hastaların üçte birinde hafif lenfositopeni olabilir, sitotoksik T hücreleri azalmıştır; bununla birlikte viral ve bakteriyel antijenlere karşı antibiyotik yanıtlarında azalmalar görülebilir. Ayrıca gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri testlerine reaksiyon alınmayabilir, çeşitli antijen ve mitojenlere lenfoproliferatif yanıtta azalma saptanabilir ve özgün antijenlere antikor yanıtı da görülebilir (12-15). Bizim hastalarımızdan on hastada IgA eksikliği ve sekiz hastada IgG2 eksikliği saptandı. Üç hastada tek başına IgA eksikliği, altı hastada IgG2 eksikliği, bir hastada ise hipogamaglobülinemi (IgM, IgG ve IgG2 eksikliği) saptandı. Altı hastada yardımcı T lenfosit sayısında azalma saptandı.

Hümmoral ve hücrel immün yetersizliğe bağlı olarak hastalarda sık yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar ve sonuçta bronşektazi gelişebilmektedir (12). On üç hastamızda sinopulmoner enfeksiyon saptandı. Ataksi telanjiektazi hastalarında sık görülen akciğer tutulumunun sebepleri; yineleyen sinopulmoner hastalıklar ve bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı/pulmoner fibroz, nöromüsküler anormallikler sonucunda saptanan aspirasyon pnömonisi, yutma güçlüğü ve solunum kasları zayıflığı olarak sayılabilir (16). Üç hastamızda bronşektazi geliştiği saptandı. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları AT hastalarında akciğer tutulumuna dikkat etmelidir, ancak iyonize radyasyon içeren görüntüleme çalışmalarından mümkün olduğu kadar sakınılması gerekli olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Ayrıca AT hastaları pnömokok aşısı ile bağışıklanmalı, her sene grip aşısı yapılması unutulmamalıdır.

Ataksi telanjiektazi, DNA tamir bozukluğu ile birlikte olan hastalıkların başında gelir. Bu grup hastalıklar içinde AT benzeri bozukluk, Nijmegen-Breakage sendromu, Bloom sendromu ve sentromerik bölge kararsızlığı ve yüz anomalileri sendromu

(ICF sendromu) da hatırlanmalıdır. Hepsisi de otozomal çekinik geçen birbirine çok benzeyen bu hastalıkların ayırımında hastalığın kendine özgü klinik özellikleri yanı sıra immünolojik bulguları ve genetik bozukluklar da dikkate alınmalıdır. Ataksi telanjiektazi dışında bu hastalıkların hiçbirinde AFP değerinde yükselme olmaması ayırıcı tanı açısından önemlidir. Hastaların hepsinin AFP değerlerinin yüksek olması AT tanısını destekleyen en önemli bulgu idi. DNA tamirindeki bozukluk, tümör baskılayıcı genlerin kaybı, genomik kayıplar, hücre ölümü ve yeni onkogenlerin oluşumu ile sonlanabilir. Bu hastaların yaklaşık 1/3'ünde kanser gelişmektedir, en sık görülen kanser ise lösemi ve lenfomalardır (13). Bu çalışmada iki hastada (%10) Hodgkin lenfoma geliştiği saptandı.

Birincil immün yetersizlikli (PİY) hastalarda aykırı olarak otoimmün hastalıklar görülebilir. B ve T lenfositlerin kontrol mekanizmasındaki bir bozukluğun bu duruma neden olabileceği belirtilmektedir. Otoimmün poliendokrinopati (APECED), kandidiyaz, ektodermal displazi, otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) ve immüno-disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı çekinik geçiş (IPEX) gibi üç PİY sendromunda otoimmünite daha sık görülür. Ancak, yaygın değişken hipogamaglobülinemi (CVID), Good sendromu, hiperimmüno-globulin M sendromu gibi diğer PİY hastalıklarında da otoimmünite ile ilgili sorunlar görülebilir. Otoimmün hastalıklar içinde tip 1 diyabet ve Hashimoto tiroiditi en sıktır (17). Literatürde Hashimoto tiroiditi ve AT birlikteliğine yönelik herhangi bir veriye rastlamadık. Hashimoto tiroiditi saptanan iki hastada Ig E düşüklüğü ile birlikte birinde IgA düşüklüğü de vardı ve her iki hastanın CD4 / CD8 oranı <1 idi. Ataksi telanjiektazili hastalarda en sık ölüm nedenleri kanser ve akciğer enfeksiyonlarıdır (8,9). Bizim grubumuzda iki hastanın lenfoma, bir hastanın da akciğer enfeksiyonu ile öldüğü saptandı.

Kesin bir tedavisi olmayan AT'li hastaların izleminde erken tanı, eşlik edebilen diğer sorunların daha erken ve başarılı yönetimi için önemlidir. Kesin bir tedavisi olmayan bu hastalıktan korunmak için akraba evliliklerinden kaçınmak ve genetik danışmanlık önemlidir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Chun HH, Gatti RA. Ataxia telangiectasia, an evolving phenotype. DNA Repair (Amst) 2004;3: 1187-96.
2. Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, Christensen JR, Lederman HM. Consequences of delayed diagnosis of ataxia telangiectasia. Pediatrics 1998;102: 98-100.
3. Lavin MF, Concannon P, Gatti RA. Eighth International Workshop on Ataxia-Telangiectasia (ATW8). Cancer Res 1999;59: 3845-9.
4. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. Science 1995;266: 1749-53.
5. Shiloh Y. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. Nat Rev Cancer 2003;3: 155-68.
6. Fark AK, Shalev B, Crawford TO, et al. Ocular manifestations of ataxia telangiectasia. Am J Ophthalmol 2002;134: 891-6.
7. Waldmann TA, McIntire KR. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia telangiectasia. Lancet 1972;2: 1112-5.

8. Peterson RDA, Kelly WD, Good RA. Ataxia telangiectasia. Its association with a defective thymus, immunological deficiency disease and malignancy. *Lancet* 1964;1: 1189-93.
9. Tavani F, Zimmerman RA, Berry GT, Sullivan K, Gatti R, Bingham P. Ataxia telangiectasia: the pattern of cerebellar atrophy on MRI. *Neuroradiology* 2003;45: 315-9.
10. Gatti RA, Boder E, Vinters HV, Sparkes RS, Norman A, Lange K. Ataxia telangiectasia: an interdisciplinary approach to pathogenesis. *Medicine* 1991;70: 99-117.
11. Azarsiz E, Gulez N, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Consanguinity rate and delay in diagnosis in Turkish patients with combined immunodeficiencies: a single-center study. *J Clin Immunol* 2011;31: 106-11.
12. Ersoy F, Berkel AI, Sanal O, Oktay H. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia-telangiectasia. *Turk J Pediatr* 1991;33: 205-15.
13. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004;144: 505-11.
14. 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: 326-34.
15. Yeganeh M, Gambineri E, Abolmaali K, et al. Other well-defined immunodeficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds). *Primary immunodeficiency diseases* 1st ed. Berlin: Springer Pres Verlag, 2008: 251-314.
16. Neeleman C, Verhagen M. Pulmonary function tests in patients with ataxia-telangiectasia: obstructive or restrictive lung dysfunction? *Ped Pulmonol* 2010;45: 1043-4.
17. Bussone G, Mouthon I. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmunity Rev* 2009;8: 332-6.