

Ataksi Telenjiektazi: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Ataxia Telangiectasia: A Case Report and Review of The Literature

Mehmet YAMAN¹, Serdar ORUÇ¹, Murat ACAR², M. Kemal DEMİRKIRKAN³

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Afyonkarahisar

² Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, Afyonkarahisar

³ Afyon Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Afyonkarahisar

ÖZET: Ataksi Telenjiektazi nadir görülen, otozomal resesif geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik olarak erken çocukluk döneminde başlayan progresif serebellar ataksi, okulokutanöz telenjiektaziler, değişen oranda hücrel ve hümmoral immün yetmezlikler ve buna bağlı olarak artmış kanser riski göze çarpmaktadır. Olgumuz 14 yaşında kadın. Altı yaşına kadar normal büyüme gelişme süreci yaşamış. Altı yaşından itibaren başlayan ve yavaş ilerleyen dengesiz yürüme, peltek konuşma ve okul başarısında düşme yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Her iki sklerada telenjiektaziler dikkati çekiyordu. Bu makalede, ataksi telenjiektazi tanısını koyduğumuz bir olgu nedeniyle, ilgili literatür gözden geçirilerek hastalığın klinik ve patolojik özellikleri sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ataksi telenjiektazi, serebellar atrofi, ayırıcı tanı.

ABSTRACT: Ataxia telangiectasia is a rare, autosomal recessively transmitted, neurodegenerative disease. Progressive cerebellar ataxia initiating in the early childhood, oculocutaneous telangiectases, cellular and humoral immunodeficiency and associated with this, an increased risk for cancer is observed clinically. Our case is a 14 years old female patient. She had a normal growth and development period until she was 6 years old. She was admitted to our hospital with a slowly progressing imbalanced walking, lipsing speech and a decrease in success at school. Telangiectases in both scleras were noticed. We presented the clinical and pathological features of ataxia telangiectasia with regard to related literature.

Key Words: Ataxia telangiectasia, cerebellar atrophy, differential diagnosis.

GİRİŞ

Ataksi Telenjiektazi (AT), serebellar ataksi, oküler apraksi, kutanöz ve/veya konjunktival telenjiektaziler, immün yetmezlik ve artmış kanser riskiyle karakterize, nadir görülen otozomal resesif geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Ataksi telenjiektazinin defektif geni ATM (AT mutated); 11q22-23'üncü kromozom üzerinde yerleşmiştir(1). Ataksi Telenjiektazi için 400'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır.

Hastalığın ilk bulgusu genellikle çocuk yürümeyi öğrendiği dönemde ortaya çıkan yürüme güçlüğüdür (ataksi). Bunun dışında intansiyonel tremor, okulomotor apraksi, nistagmus gibi semptomlar hastalığın seyri sırasında görülebilir. AT'li hastalarda immün yetmezlik nedeniyle ciddi sinopulmoner enfeksiyonlar ve kanser gözlenebilmektedir(2). Hastalarda gözlenen immün yetmezlik, IgA ve IgG'nin

düşük olması veya yokluğu nedeniyledir. Ayrıca hastalarda tipik olarak CD4CD45RA T-hücreler azalmıştır. (2,3) Bu makalede bir olgu nedeniyle, ilgili literatür gözden geçirilerek nadir görülen bir hastalık olan AT'yi klinik ve patolojik özellikleri ile tartıştık.

OLGU

14 yaşındaki kadın hasta, dengesiz yürüme, peltek konuşma, büyüme ve gelişme geriliği nedeniyle kliniğimize başvurdu. Altı yaşına kadar normal büyüme ve gelişmesi olan hastanın şikayetlerinin altı yaşından sonra ortaya çıktığı öğrenildi. İlk olarak dengesiz yürüme, daha sonra peltek konuşma başlamış ve bu şikayetleri şimdiye kadar yavaşça ilerlemiş. Altı yaşından itibaren motor ve mental gelişiminin durduğunu buna bağlı olarak derslerinde başarısız olması nedeniyle ilk öğretim okulunu tamamlamadığını ifade ettiler. Hasta bize geldiğinde yardımsız yürüyemiyor, ancak wolker yardımıyla yürüyebiliyordu. Nörolojik muayenesinde ise bilinci açık ancak mental geriliği dikkati çekmekteydi. Konuşma içeriği azalmıştı ve dizartrik ko-

nuşması vardı. İki taraflı ileri derecede yürüme ataksisi ve yine iki taraflı dismetri ve disdiadokokinezi vardı. Fizik bakışında ise her iki sklerada telenjiektaziler tespit edildi (Resim 1).

Biyokimyasal incelemede, kreatin kinaz (CK): 895 İÜ/l. (N:38-234) CK-MB:31 İÜ/l (N:0-25) Alkalen fosfotaz (ALP)247 İÜ/l (N:38-126) bulundu. Serum immunglobulin A: 5.00 mg/dl (N: 45-250) Alfa fetoprotein(AFP): 400 ng/ml (0.9-7.6) Karsinoembriyonik antijen (CEA):3.3ng/ml (0.5-3.07) bulundu. Tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral serebellar hemisferlerde ve vermiste atrofi ile beraber infratentorial alanda serebellar folyolarda belirginleşme olduğu gözlemlendi (Resim 2) Klinik seyir laboratuvar bulguları ile AT tanısını koyduğumuz hastamıza oral pırasetaam tedavisi altında fizik ve mental terapi önerdik. Hastamızın malignite ve sinopulmoner enfeksiyon açısından yakın klinik takibi halen polikliniğimizde yürütülmektedir.



Resim 1. Sklerada telenjiaktazik damarlar.



Resim 2. Manyetik rezonans görüntüleme serebellar atrofi.

TARTIŞMA

AT sıklıkla erken çocukluk döneminde başlayan ilerleyici ataksi, sklera ve deride telenjiektaziler, kutanöz bulgular (hipertrikoz, vitiligo seboreik dermatit, akantozis nigricans), immün yetmezlik ile seyreden otozomal resesif geçişli nadir görülen bir nörodejeneratif hastalıktır(3). Toplumdaki görülme sıklığı 1/40.000-100.000 dür. Telenjiektaziler sıklıkla sklera, kulak kepçesi, burun kemerinde görülürken daha az sıklıkla göz kapağı, boyun, antekubital ve popliteal fossalarda görülmektedir. AT'de ataksi dışında intensiyonel tremor, segmental myoklonus, okulomotor apraksi, parmakların progresif distonisi, nistagmus gibi nörolojik bulgular da görülebilir (4). Vakaların bir kısmında vibrasyon ve pozisyon duyası da kaybolmuştur. Bu hastalarda yapılan otopsi incelemelerinde serebral korteks korunmuş, ancak purkinje, granüler ve basket hücre kaybının görüldüğü serebellar atrofi tespit edilmiştir(5). Elektroensefalogram (EEG) çoğunlukla normaldir (4). AT'de normal popülasyona göre artmış malignite oranı iyi bilinmektedir. Bu hastalar bazen ilk defa hekime malignite belirtileri ile başvururlar. Bu hastaların %15'inde lenfoid maligniteler görülmektedir. Hem T hücreli, hemde B hücreli lösemi ve lenfoma sıklığı genel popülasyona göre artmıştır. T hücreli tümörler hastalığın seyri sırasında herhangi bir yaşta görülürken, B hücreli tümörler daha çok ileri yaşta görülür. Bunun dışında nonlenfatik tümörlerden disgerminom, gastrik karsinom, karaciğer karsinomu, pankreatik tümörler ve solid jinekolojik tümörler hastalığın seyri sırasında % 20 sıklıkta karşımıza çıkmaktadır(3). AT'li hastaların aileleri çocuklarının çok sık ateşli hastalık geçirdiğini ifade ederler. Bunun nedeni AT'de Ig A, E ve G düzeylerinin düşük olması nedeniyle çok kolay sinopulmoner enfeksiyon yerleşiyor olmasındandır(6). Bizim hastamızın getiriliş nedeni dengesizlik nedeniyle yürüyememe idi. Sorgulandığında çok sık akciğer enfeksiyonu geçirdiği öğrenildi. Semptomların başlangıç özelliği ve seyri, muayene bulguları öncelikli olarak AT tanısını akla getirmişti. Gerek kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, gerekse serum AFP yüksekliği ve Ig A düşüklüğü tanıyı doğrulamıştır. Çünkü AT'li hastaların tamamına yakınında görülen serum AFP düzeyi yüksekliği, hastaların %80'inde görülen Ig A, E, G düzey düşüklüğü gibi laboratuvar bulguları tanıda yardımcı olmaktadır. AT tanısı klinik olarak şüphelendikten sonra bahsedilen laboratuvar bulguları tanıda yardımcı olmaktadır. Son zamanlarda kesin tanı için genetik analiz yapılmaktadır.

Ataksi ile başvuran hastalarda ataksi telenjiektazi dışında, ataksi yapan diğer nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Akut başlangıçlı ataksi yapan nedenler arasında psikoaktif ve antikonvülsan ilaç alımı, akut postinfeksiyöz serebellit ve Miller-Fisher sendromu gibi postinfeksiyöz nöroimmün nedenlerle etyolojisinde ekovirüsün suçlandığı ensefalitler sayılabilir. Mevcut nöroblastom gibi tümörlerin kanama ve şift gibi akut komplikasyonları akut başlangıçlı ataksiye sebep olabilirler. Daha çok arteriovenöz malformasyonun neden olduğu serebellar hemoraji ve sistemik lupus eritematozis, Kawasaki hastalığı gibi vaskülitte seyreden hastalıklar da akut başlangıçlı ataksi araştırılırken akla gelmesi gereken klinik antitelerdir. Herediter ataksilerin en yaygın görüleni Friedreich ataksisidir. Bu hastalık AT'den daha geç başlar ve okulokütanöz lezyonlar yoktur. Ataksi dışında piramidal bulgular daha ön plana geçebilir ve buna bağlı olarak ilerleyen yıllarda iskelet anormallikleri ortaya çıkmaktadır. Bu özellikleri ile AT'den ayrılmakla berbaber kesin ayırım genetik analiz ile yapılabilmektedir. Bunun dışında hemisferik vermis aplazisi, Dandy-Walker sendromu gibi konjenital malformasyonlar, Ramsey-Hunt sendromu, Friedreich ataksisi, Hartnup hastalığı, vitamin E eksikliği, adrenolökodistrofi gibi nedenler de kronik başlangıçlı ataksi sebebi olabilirler. Kronik ataksi nedenlerinden bir tanesinin de beynin posterior fossa tümörleri olduğu unutulmamalıdır(4,7). Kranyal MRG ataksinin ayırıcı tanısını yapmada önemli bir tetkiktir. Serebellum ve beyin sapının tümör veya doğumsal anomaliler gibi yapısal lezyonları gösteririr veya eğer bunlar yoksa dışlamamıza yardımcı olur. Diğer taraftan örneğin bizim vakamızda serebellar atrofiyi göstererek tanı koymada da yardımcı olmaktadır(6).

Ataksi telanjektazinin etkin bir tedavisi yoktur. Nörolojik defisitlerin tedavisi semptomatik olarak yapılmalıdır. Sinopulmoner enfeksiyonlar açısından hastaların yakın takibi yapılmalı gerekirse hemen antibiyotik tedavisi verilmelidir. Bu hastaların

malignite açısından yüksek risk taşıdığı göz önüne alınarak bu yönden düzenli kontrolleri yapılmalıdır. Vakaların başlıca ölüm nedeni ağır kronik enfeksiyonlar ve lenforetiküler veya epitelyal malign hastalıklardır. 20 yaşa ulaşan hastalarda kronik akciğer hastalıkları, mental retardasyon ve fizik güçsüzlük en büyük sorunları oluşturur(6).

KAYNAKLAR

1. Lange E, Borresen A, Chen X, Chessa L, Chilunkar S, Concannon P. Localization of an Ataxia-telangiectasia gene to an approximately 500-kb interval on chromosome 11q23.1: linkage analysis of 176 families by an international consortium. *Am J Human Genet*, 1995;57:112-9.
2. Meys I, Weemaes C, Wolf-Peters CD, Proesmans M, Renard M, Uytbroeck A, de Boeck K. Unusual and severe disease course in a child with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Allergy Immunol*, 2003;14: 330-333.
3. Richard A, Gatti A. Ataxia-telangiectasia. *Dermatologic Clinics*, 1995;13:1-6.
4. Larry L, Smith MD, Stephen L. Ataxia-telangiectasia or Louis – Bar syndrome. *J Am Acad Dermatol*; 1985;12:681-696.
5. Sedgwick RP. Neurological abnormalities in ataxia-telangiectasia, in Bridges BA, Harnden DG, editors: *Ataxia-telangiectasia*, New York:1982, John Wiley & Sons, Inc. pp. 23-25
6. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (edited by). *Neurology in clinical Practice; The Neurological Disorders*. In: Miller VS, Roach ES. *Neurocutaneous Syndrome*. Third Edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000, 1665-1701.
7. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (edited by). *Neurology in clinical Practice; The Neurological Disorders*. In: Wood NW, Harding AE. *Ataxic Disorders*. Third Edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000, 309-319.

