

Ataxia teleangiectasia. Az idegrendszeri érintettség prototípusa primer immundefektusokban

Liptai Zoltán dr.

Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,
Szent László Kórház Telephely, Budapest

A veleszületett immundefektusok száma meghaladja a 350-et, és körülbelül egynegyedüknek vannak neurológiai vonatkozásai. Még nagyobb hányadukban fordulhatnak elő súlyos központi idegrendszeri infekciók. Az idegrendszeri vonatkozású kórképek táblázatos összefoglalása mellett a szerző részletesen elemez egy jellegzetes betegséget. Az ataxia teleangiectasia oka az ATM-gén biállélikus mutációja, amely genomikus instabilitáshoz, fokozott tumorrizikóhoz, immundefektushoz, valamint elsősorban kisgyermeki neurodegenerációhoz vezet. A leggyakoribb, klasszikus kórformát törzs- és végtagataxia, oculomotoros apraxia, choreoathetosis, ritkán egyéb mozgászavar, beszéd- és nyelészavar jellemzi, jelentősebb kognitív deficit nincs. Teleangiectasiák a conjunctivákon és a bőrön általában 6 éves kor után jelennek meg. Gyakori infekciók jelezhetik a betegek 60–80%-ában előforduló immundefektust, melyre elsősorban súlyos sinopulmonalis infekciók hívják fel a figyelmet. A betegek hajlamosak malignus betegségekre. A kórlefolyás néha atípusos és/vagy késői kezdetű, ami megnehezíti a diagnózis megállapítását. A betegek szérumában majdnem mindig emelkedett az alfa-fetoprotein-szint, a koponya-MRI-n 7–8 éves kortól progresszív cerebellaris atrophia figyelhető meg. A kórisméhez az ATM-gén vizsgálata szükséges; a talált biállélikus patogénmutációk segítséget nyújtanak a családtervezésben, de esetleges jövőbeli génterápiának is az alapját képezik. Az ataxia teleangiectasia számos betegségtől különítendő el, melyek egy része ugyancsak a primer immundeficienciák közé tartozik. Oki terápia jelenleg nincs, a betegek a legtöbbször fiatal felnőtt korukig élnek.
Orv Hetil. 2018; 159(49): 2057–2064.

Kulcsszavak: ataxia teleangiectasia, ATM-gén, immundeficiencia, kisgyermek

Ataxia telangiectasia. A prototype of neurological involvement in primary immune deficiencies

The number of primary immune deficiencies exceeds 350, approximately a quarter of them having neurological implications. Severe central nervous system infections may occur in an even higher proportion. Beyond listing in a table of all diseases with a neurological impact, the author gives detailed analysis of one typical disorder. Ataxia telangiectasia is caused by biallelic mutation of the ATM gene resulting in genomic instability, increased cancer risk, immune deficiency and a predominantly cerebellar neurodegeneration. The most common classic form is characterized by gait and limb ataxia, oculomotor apraxia, choreoathetosis, disturbance of speech and swallowing, less often by other movement disorders. There is no remarkable cognitive deficit. Telangiectasia of the conjunctivae and skin usually appears after 6 years of age. Frequent, especially severe sino-pulmonary infections may indicate the immune deficiency present in 60 to 80% of patients, who are also prone to malignancies. The clinical course is sometimes atypical or has a late onset which results in diagnostic difficulties. Serum alpha-fetoprotein level is elevated in nearly all patients. Brain MRI shows progressive cerebellar atrophy starting at the age of 7–8 years. DNA testing of the ATM gene is necessary for the diagnosis. The detected biallelic pathogenic variants provide help for family planning and for possible gene therapies in the future. Ataxia telangiectasia has to be differentiated from a number of other disorders, some of which also belong to primary immune deficiencies. The disorder has no causal treatment at present, the patients live until their young adult ages.

Keywords: ataxia telangiectasia, ATM gene, immunodeficiency, cerebellum

Liptai Z. [Ataxia telangiectasia. A prototype of neurological involvement in primary immune deficiencies]. Orv Hetil. 2018; 159(49): 2057–2064.

(Beérkezett: 2018. augusztus 6.; elfogadva: 2018. szeptember 16.)

Rövidítések

AFP = alfa-fetoprotein; AMO = antisense morpholino oligonukleotidok; AOA1 = ataxia-oculomotoros apraxia 1-es típusa; AOA2 = ataxia-oculomotoros apraxia 2-es típusa; AT = ataxia teleangiectasia; ATLD = ataxia teleangiectasia-szerű betegség; ATM = (ataxia telangiectasia mutated); CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; DNS = dezoxiribonukleinsav; Ig = immunglobulin; ILD = (interstitial lung disease) interstitialis tüdőbetegség; IOSCA = (infantile-onset spinocerebellar ataxia) csecsemőkor kezdetű spinocerebellaris ataxia; IUIS = (International Union of Immunological Societies) Immunológiai Társaságok Nemzetközi Szövetsége; MCSZ = (microcephaly, seizures, developmental delay) microcephalia, görcsök, vontatott fejlődés; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képkalkotás; NBS = (Nijmegen breakage syndrome) Nijmegen-törés-szindróma; NGS = (next generation sequencing) új generációs szekvenálás; PEG = (percutaneous endoscopic gastrostomy) perkután endoszkópos gastrostoma; PET = (positron emission tomography) pozitron-emissziós tomográfia; SANDO = (sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoplegia) szenzoros ataxiás neuropathia dysarthriával és ophthalmoplegiával; se = szérum; WES = (whole-exome sequencing) teljesexom-szekvenálás; XCIND = X-ray sensitivity, cancer, immunodeficiency, neuropathology, DNA repair deficiency

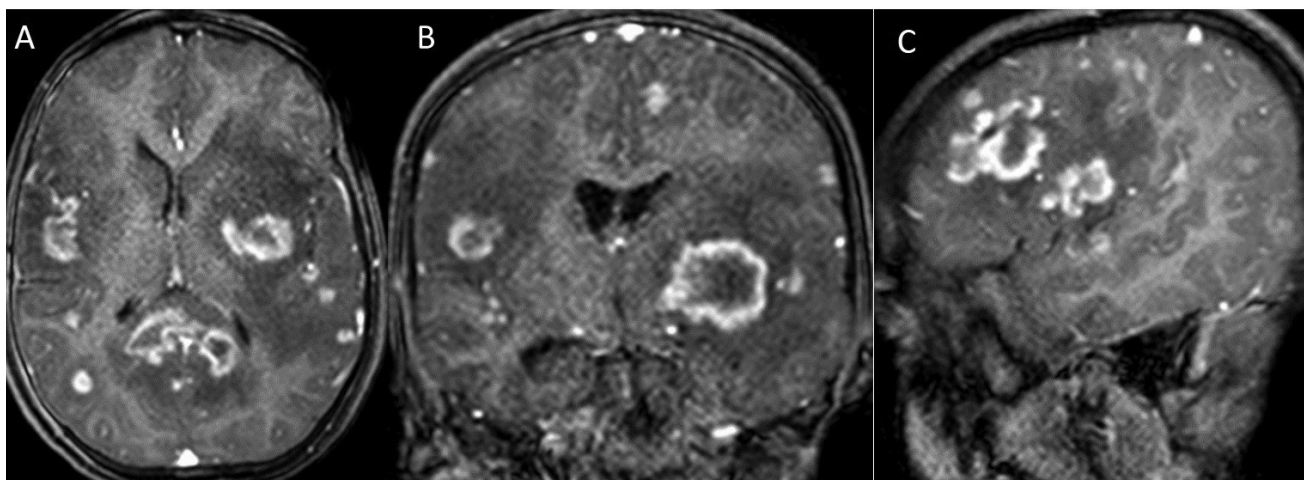
A ma ismert veleszületett immundefektusok száma meghaladja a 350-et, melyek 344 gén mutációival kapcsolatosak (2017. évi adat [1]). Az Immunológiai Társaságok

Nemzetközi Szövetsége (International Union of Immunological Societies, IUIS) rendszeres időközönként megújítja, bővíti e betegségek fenotípus szerinti klasszifikációját, illetve listáját. Az utolsó szisztematikus jegyzék 2018 elején jelent meg [2]. A kórképek többsége monogénes, a leggyakrabban autoszomális recesszív (AR) öröklődésű [1].

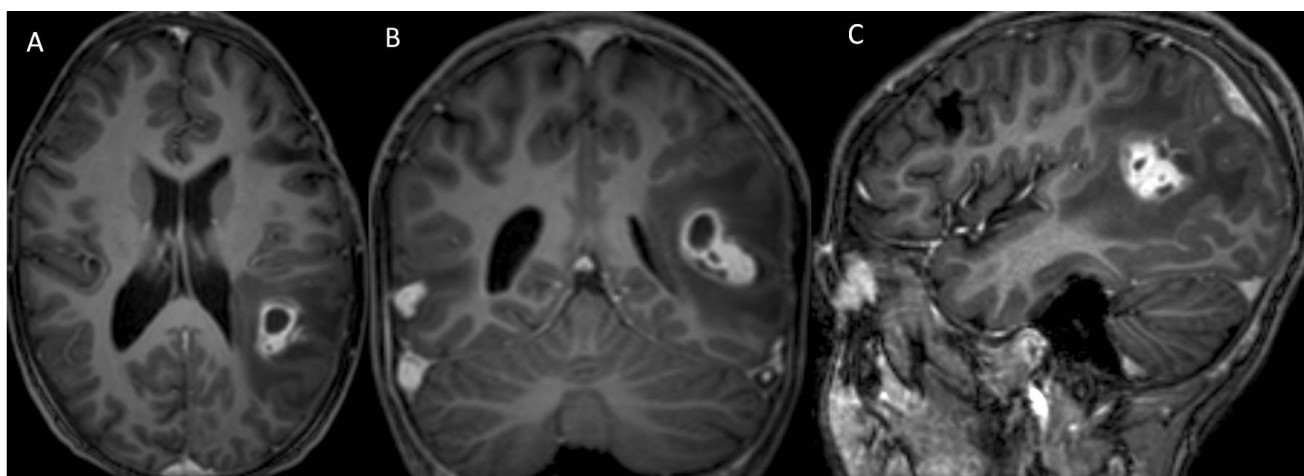
E betegségek kb. egynegyedének vannak nem fertőzős vagy specifikus fertőzős (az egyes kórokozók elleni védekezés zavara) neurológiai vonatkozásai, melyek részletes ismertetése meghaladja e közlemény kereteit, ezért az ide tartozó kórképeket a legfrissebb IUIS-osztályozás szerint táblázatban foglaltam össze (1. táblázat). Jóval több esetben fordulnak elő súlyos, a központi idegrendszert (is) érintő, gyakran opportunista kórokozók okozta fertőzések (1. és 2. ábra) az immunhiány következtében. Az idegrendszer mellett többnyire más szervek is érintettek, sokszor vannak jelen dysmorfhiás jegek, ami segítheti a diagnosztikát. Gyakoriak az agyi struktúrák, a retina fejlődési zavarai, microcephalia [3], migrációs zavarok, corpus callosum hypo- vagy agenesia, néha agyi meszesedés, sensorineuralis halláscsökkenés [4], a központi idegrendszert (is) érintő fokozott hajlam malignitásokra. Ezen fejlődési rendellenességek mellett vagy ezek hiányában is sokszor észlelhető meglasztott motoros és/vagy kognitív fejlődés, akár súlyos pszichomotoros retardáció, hypotonia, görcsök, ataxia, stroke, de előfordul visszatérő encephalopathia [5] (3. ábra),

1. táblázat | Neurológiai vonatkozású kórképek az IUIS (Immunológiai Társaságok Nemzetközi Szövetsége) legfrissebb klasszifikációja szerinti csoportosításban

Csoport	Neurológiai érintettséggel járó kórképek
I. <i>A cellularis ÉS a humoralis immunitás zavarai</i> (súlyos és kevésbé súlyos kombinált immundefektusok)	Winged helix deficiencia, adenzin-deamináz-defektus, reticularis dysgenesis, LIG4-szindróma, Cernunos/XLF deficiencia, DNS-PKcs-deficiencia, BCL11B-deficiencia
II. <i>Kombinált immundefektusok társult tünetekkel vagy szindróma formájában</i>	Ataxia teleangiectasia, Nijmegen-törés-szindróma (NBS), PMS2-defektus, RNF168-defektus, polimeráz-ε-alegység-deficiencia-1, ERCC6L2 (Hebo)-deficiencia, porc-haj hypoplasia, MOPD1-deficiencia, EXTL3-deficiencia, Di George- (22q11.2 deletio) szindróma, CHARGE-szindróma, PGM3-deficiencia, dyskeratosis congenita, COATS plusz szindróma, SAMD9L-asszociált ataxia-pancytopenia szindróma, transz-kobalamin-2-deficiencia, örökletes folsavmalabszorpció, metilén-tetrahidrofolát-dehidrogenáz-1-deficiencia, purin-nukleozid-foszforiláz-defektus, hepaticus venoocclusiv betegség immundeficienciával (VODI), Vici-szindróma, kalciumcsatorna-defektusok, Kabuki-szindróma
III. <i>Dominálisan antitesthiánnyal járó betegségek</i>	PTEN-deficiencia, mannozil-oligoszacharid-glükózidáz-deficiencia, szelektív IgM-hiány
IV. <i>Immunszregulációs zavarok</i>	Chédiak-Higashi-szindróma, Hermansky-Pudlak-szindróma 10-es típusa, FADD-deficiencia
V. <i>Phagocyták hiánya, illetve működészavara</i>	G6PC3-deficiencia, Cohen-szindróma, Barth-szindróma, Clericuzio-szindróma, 3-metilglutonsav-aciduria, Kostmann-szindróma, -aktin-asszociált betegségek, fehérvérsejt-adhációs defektus II-es típusa (LADII), krónikus granulomatosis (CGD)
VI. <i>Az intrinszik és veleszületett immunitás zavarai</i>	A bacterialis, mycobacterialis, vírus-, gomba- és parazita fertőzések elleni specifikus védekezés zavarai, osteopetrosis, akut nekrotizáló encephalopathia
VII. <i>Autoinflammációs szindrómák</i>	Muckle-Wells-szindróma, újszülöttkori kezdetű multiszisztémás gyulladásos betegség (NOMID) vagy krónikus csecsemőkor neurológiai, bőr- és ízületi tünetegyüttes (CINCA), PAPA-szindróma, Blau-szindróma, otulipenia, 1-es típusú interferonopathiák: Aicardi-Goutières-szindróma, spondyloenchondrodysplasia immunszregulációval, ADA2-deficiencia, USP18-deficiencia
VIII. <i>Komplementhiány</i>	Szisztémás Neisseria-fertőzéshez vezető génhibák (C5-, C6-, C7-, C8-, C9-deficiencia), a komplementfaktor B zavarai, a faktor H hiánya, a faktor H-asszociált fehérjék hiánya, faktor I-deficiencia, membránkofaktorfehérje-hiány, membrán attack komplex inhibitor hiány
IX. <i>A primer immundeficiencia fenokópiái</i>	Cryopyrinopathia (Muckle-Wells/CINCA/NOMID-szerű szindróma), pulmonalis alveolaris proteinosis



1. ábra DOCK8-deficienciában szenvedő 10 éves leány kontrasztanyag axial (A), coronalis (B) és sagittalis síkú (C), T1-súlyozott koponya-MR-felvétele. Az alapbetegség hátterében a DOCK8-gén homozigóta, nagy deletiója állt, a láztalanul, lassan kibontakozó idegrendszeri gyulladást *Toxoplasma gondii* okozta. Mindhárom képen látható a többszörös góccok széli kontrasztanyag-halmozása, a nagyobb góccok körüli, csökkent jelű perifokális ödéma, mely az axialis síkú felvételen (A) komprimálja a bal frontális kamraszarvat, a coronalis képen pedig jól láthatóan diszlokálja a középvonalat



2. ábra 18 éves, X-hez kötött (édesanyjánál 40 éves kor után jelentkeztek enyhe tünetek) krónikus granulomatosisban (CGD) szenvedő fiú multiplex agytályogja. Az axialis (A), coronalis (B) és sagittalis (C), kontrasztanyag T1-súlyozott MR-felvételeken többrekeszes, széli részein intenzíven halmozó abszcessus látható a bal oldali parietooccipitalis régióban és egy kicsiny elváltozás a jobb parietalis régióban. A kórokozóra kiterjesztett mikrobiológiai vizsgálatok ellenére nem derült fény. A folyamat hosszan tartó, kombinált antibakteriális és antifungális, valamint szteroidkezelés mellett gyógyult

agyidegi és polyneuropathia, myalgia, myositis is. Ha mindezek meglassult vagy stagnáló szomatikus fejlődéssel, visszatérő és/vagy opportunisták infékciónal társulnak, okkal merül fel veleszületett immundeficiencia gyanúja. Egyes betegségek lezajlása központi idegrendszeri infékciónra emlékeztet, de nem infektív ágens okozza (például Aicardi–Goutières-szindróma [6]).

A továbbiakban egy jellegzetes, klasszikus betegségről, az ataxia teleangiectasiáról lesz szó mint a neurológiai érintettséggel is járó veleszületett immundeficienciák prototípusáról.

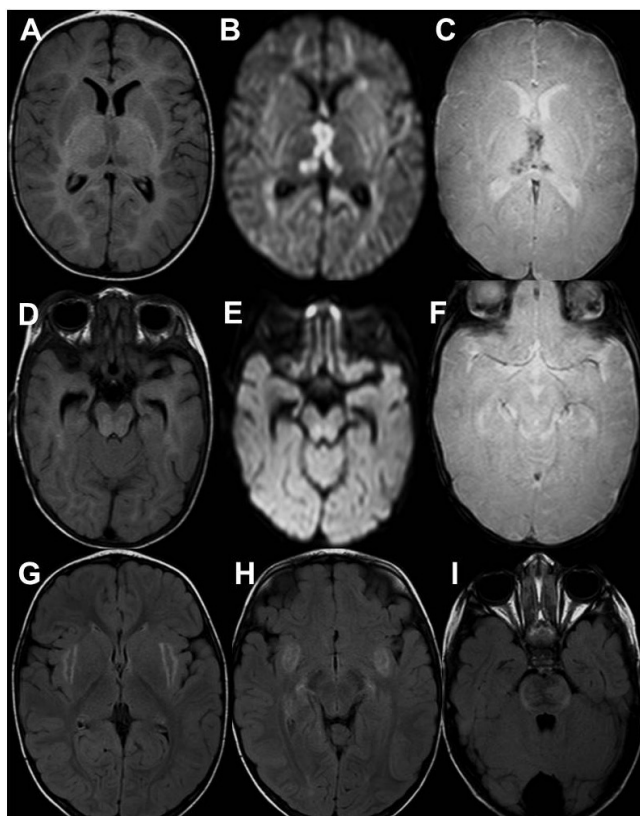
Ataxia teleangiectasia (AT)

Az AT – első leírója után Louis-Bar-szindróma – az IUIS-felosztás II. főcsoportjának (kombinált immunde-

ficiencia társult tünetekkel vagy szindróma formájában) *egyéb DNS-repair-defektusok* alcsoportjába tartozik.

Incidenciája 1 : 40 000–1 : 100 000 újszülött [7], prevalenciája 1–9 : 100 000 [8]; függ az adott populációban a rokonházasságok gyakoriságától. A leggyakoribb gyermekkori progresszív cerebellaris ataxia [7].

Genetikai alapja a 11-es kromoszóma hosszú karjára lokalizálódó, 62 kódoló exonnal rendelkező ATM-(ataxia telangiectasia mutated) gén biállélikus (homozigóta vagy compound heterozigóta) patogén mutációja. Bár a founder effektusnak megfelelően egyes populációkban bizonyos variáns gyakoribb lehet, nincs a génnek olyan része, mely különösen hajlamos lenne mutációra: a proximális, centrális és distális szakaszok egyaránt érintettek lehetnek [8]. Több mint 800 patogén variáns ismert, és a legtöbb beteg compound heterozigóta [8]. Főleg (az esetek körülbelül 90%-ában) nonsense pont-



3. ábra

5 hónapos, autoszomális domináns akut nekrotizáló encephalopathiában (ANE1) szenvedő kislány koponya-MR-felvétele. Axialis FLAIR-felvétel (A) a thalamusok duzzadtak, belső rétegük csökkent, a külső fokozott jelet ad. A belső rétegben gátolt a diffúzió (B), az FFE-T2-felvétel (C) pedig mikrovérzéseknak megfelelő, apró jelszegény területek (fekete pontok) láthatók. Axialis FLAIR-képen fokozott jelű góccok láthatók a mesencephalonban is (D), gátolt diffúzióval (E), de az FFE-T2-szekvenzációban (F) itt vérzés nincs. A 2,5 éves korában zajlott második epizódja alkalmával axialis FLAIR-felvétel érintett mindkét oldalon a capsula externa és a claustrum (G), az insula és a temporomedialis struktúrák; az amygdalák és a hippocampusok (H), a corpus mamilláris (nem látszik), valamint a pons lateralis részei (I). A gyermeknél a RANBP2-gén szekvenálása során heterozigóta c.1966A>G patogén mutáció igazolódott. Az anyai féltestvér és az anyja ugyancsak hordozza a variánszt: az előbbinél egy hasonló klinikoradiológiai epizód zajlott le, az utóbbi egészséges

mutációk, valamint deletiók, insertiók okozta olvasási kereltolódások (frame-shift) jellemzők, de előfordul missense és splice-site mutáció is. A mutációk zöme tehát csonkoló, azaz instabil proteinfragmentumok keletkeznek. A betegség klasszikus fenotípusában a funkcionális ATM-fehérje nem mutatható ki [8].

Patomechanizmus

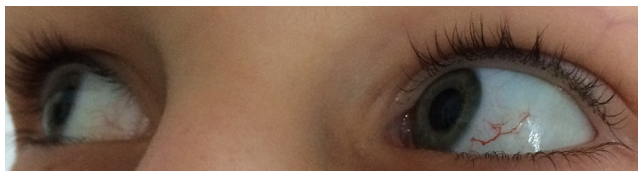
Az ATM-gén kódolja az ATM-fehérjét, mely 3056 aminosavból álló szerin/treonin kináz: többféle szubsztrátot foszforilál és regulál. Főleg a sejtmagban, kisebb mennyiségben a citoplazmában, a mitokondriumokban és a peroxisómákban van jelen. Termelődését oxidatív stressz, hypoxia, hypotoniás stressz, hyperthermia, a ket-

tós szálú DNS törései aktiválják. Hiányában oxidatív, irradiációs és egyéb genotoxikus stressz hatására a DNS károsodik, genominstabilitás jön létre, amely elsősorban kisagyi neurodegenerációhoz, valamint daganatképződéshez vezet. Jelentős a Purkinje-, kisebb léptékű a granularis sejtek vesztese, aminek nyomán a kisagyi vermis és a hemisphaeriumok diffúz, progresszív degenerációja, atrophijája alakul ki. Csökévényes a thymus [7, 8].

Klinikai kép

A leggyakoribb (a betegek legalább kétharmadát érintő), *klasszikus kórforma* vezető tünetei a következők [7, 8]:

- *Járási, illetve törzsataxia*, mely 1–4 éves korban, nem sokkal az önálló járás kialakulása után kezdődik: a gyermek imbolyogni, tántorogni kezd. Az életkori fejlődés okán 2–4 éves korban még úgy tűnik, hogy az állapot javul, körülbelül 10 éves kortól azonban a legtöbb esetben elvesztik járóképességüket.
- *Végtagataxia*: néhány év múlva, körülbelül 5 éves kor után a végtagok is érintetté válnak: az írás, rajzolás, színezés, evőeszköz-használat nehezítetté válik.
- *Oculomotoros apraxia*: nagyon jellemző, minden esetben kialakul; a beteg képtelen egy mozgó tárgyat a szemével követni. Mind a vertikális, mind a horizontális síkban való szemmozgás nehezített. Mindez a fej kompenzáló ingásához vezet, megnehezíti az olvasást, és átmeneti kintosiszerű panaszokat, visszatérő hányásokat is okozhat.
- *Progresszív dysarthria*, elmosódott beszéd már korán jelentkezik.
- *Nyelészavar, rágási nehézség*, melyek hosszú távon alultápláltsághoz, a növekedés leállításához vezethetnek.
- *Nyálzás*: gyakori.
- *Choreoathetosis* előbb-utóbb minden esetben kialakul.
- *Myoclonus, intenció tremor* a betegek egynegyedében fordul elő.
- *Ballisztikus, retropulzív vagy rángásszerű mozgások* inkább felnőttkorban alakulhatnak ki.
- *Dystonia, törzshypokinesis, bradykinesis, szegényes arc-mimika*: ritka.
- *Az izomerő* kezdetben normális, de később, az immobilitás miatt, főleg az alsó végtagokon csökken.
- *Később kontraktúrák* alakulhatnak ki, főleg a kezujjakkon: gyulladásoz kötőszöveti betegség vagy polyneuropathia részeként.
- *Scoliosis*: ritka.
- *A mélyreflexek* renyhék vagy kiestek, ugyanakkor talp-reflexre többnyire dorsalflexio (Babinski-jel) vagy néma talp a válasz. Felnőttkorra progresszív *szenzoros és motoros polyneuropathia* is kialakulhat, a lábfejek deformálásával.
- *Tanulási nehézség* (elsősorban az időtartam megítélésének zavara, más kognitív funkciók, például a nonverbális memória, verbális absztrakt érvelés, számolás, egzekutív funkciók zavara): gyakori, bár az intelligen-



4. ábra | Ataxia teleangiectasiás, 9 éves leány mindkét, de főleg a bal conjunctiváján látható teleangiectasia. A kivizsgálást enyhe tanulási nehézségek, mozgáskoordinációs zavar indokolták (a szülők engedélyével)

cia általában normális. Megítélését azonban a lassú motoros és verbális tempó nehezíti.

- *Teleangiectasiák* a conjunctivákon és a bőrön, olykor a belső szervekben (húgyhólyag, agy, máj, tüdő) általában 6 éves kor után jelennek meg (4. ábra), néha azonban később sem alakulnak ki, hiányuk tehát nem zárja ki az AT-t.
- *Gyakori infekciók* jelezhetik a betegek 60–80%-ában előforduló humorális és cellularis, az esetek többségében nem progresszív immundefektust, annak mértékével azonban nem feltétlenül korrelálnak. Különösen jellemzők a sinopulmonalis infekciók, és az esetek több mint negyedében krónikus tüdőérintettség, bronchiectasia, tüdőfibrosis, interstitialis tüdőbetegség (ILD) alakul ki, melyek sokszor a beteg halálához vezetnek. Opportunista kórokozók által okozott fertőzések nem jellemzők. Fokozott a betegek hajlama autoimmunitásra (thrombopenia, arthritis, vitiligo) is. Az immunhiány leggyakoribb indikátora a *pneumococcus* elleni oltásra adott szerény ellenanyagválasz [9], de előfordul egy-egy immunoglobulinosztály vagy -alosztály (különösen az IgA, IgE és IgG2) szintjének csökkenése, néha emelkedett se-IgM-szinttel, valamint – főleg a T-sejteket érintő – lymphopenia. A betegek <10%-ában a bőrön krónikus granulomák alakulhatnak ki.
- *Ionizáló sugárzásra való fokozott érzékenység és malignitásra* (általában leukaemia vagy lymphoma, felnőttekben ezek mellett emlő-, máj-, gyomor-, oesophagus-, ovariumcarcinoma, melanoma, sarcomák) *való hajlam* jellemző.
- *Korai öregedés, ősziülés.*
- *Endokrinológiai zavarok*, például glükóztolerancia, inzulinrezisztens diabetes mellitus, korai ovarialis insufficiencia.
- Kialakulhat a *máj zsíros degenerációja, cirrhosis.*
- *Osteoporosis/osteopenia, alacsony D-vitamin-szint.*
- *Gastrooesophagealis reflux.*
- *Depresszió.*

A legtöbb neurológiai tünet progressziója 12–15 éves korban leáll [4].

A bevezető tünetek egy család érintett tagjaiban nagyon különbözők lehetnek, az előrehaladott stádium sokkal inkább hasonló [7].

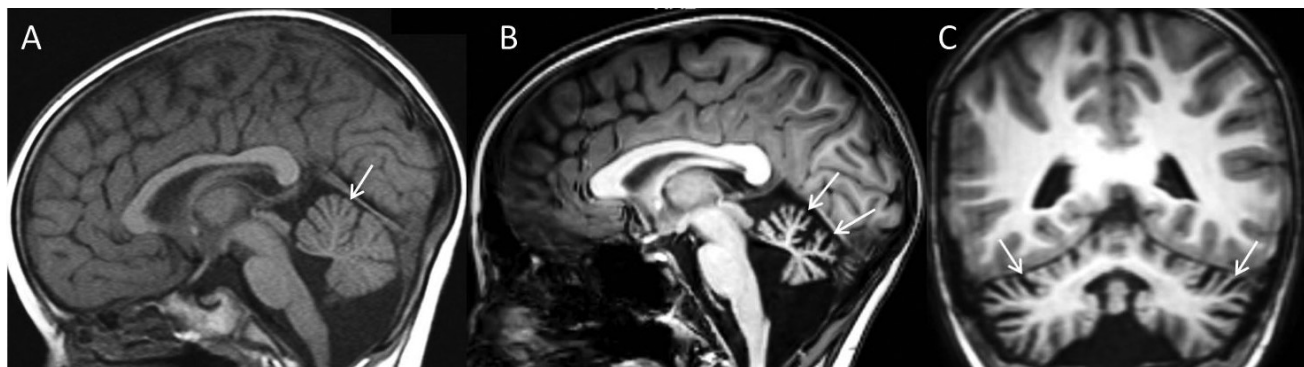
A részletezett *klasszikus* („*atípusos*”, „*korai kezdetű*”, „*gyermekkori kezdetű*”) *kórforma* mellett a betegek kis

részében enyhébb („*atípusos*”, „*variáns*”, „*késői kezdetű*”, „*felnttkori kezdetű*”) *klinikai megjelenés* nehezítheti meg a kórismézést. A tünetek kevésbé súlyosak, a túlélés hosszabb, olykor nem ataxia az első tünet, hanem myoclonus, dystonia, choreoathetosis vagy tremor. Nem jellemző a tüdőérintettség, és ritkább az immundeficiencia. Malignitás (többnyire nem vérképző szervi) kialakulása sokszor megelőzi az AT diagnózisának megállapítását [7, 8]. A következő *atípusos AT-kórformákat* írták le:

- *AT_{Fresno}*: a klasszikus AT és a Nijmegen-törés-szindróma tüneteit (arcdysmorphia, progresszív microcephalia, a növekedés elmaradása, vontatott pszichomotoros és beszédfejlődés, iskoláskorban kognitív regresszió) egyaránt mutatja [10].
- *Korai kezdetű dystonia vagy hypotonia*, mennonita családokban, magas tumorgyakorisággal, kemoterápiára adott adverz reakciókkal, legalább az egyik ATM-allélon c.6200C>A variánsal.
- *Progresszív dystonia* [11].
- *Levodopareszponzív nyaki dystonia és conjunctiva teleangiectasia*: igen ritka, az ATM-gén meghatározott variánsai okozzák [12].
- *Felnőttkori kezdetű spinalis izomatrophia* [13].
- *Mammacarcinoma*, melyet késői kezdetű AT követ: mindössze két családban írták le eddig [14].
- *Heterozigóták*, bár többnyire egészségesek, a tumorri-zikójuk (mamma és gyomor-bél rendszeri) körülbelül 4x-es [15], és magasabb a coronariabetegség kockázata [7]; várható élettartamuk kissé alacsonyabb [8].

Diagnózis: ha az AT a tünetek alapján felmerül, az alábbi kiegészítő vizsgálatok segítségével juthatunk el a kórisméig:

- Az *alfa-fetoprotein (AFP)* az AT-betegek 95%-ában 2 éves kor után ismeretlen okból megemelkedik, akár a normális felső határának 50–100-szorosára. Értéke nem korrelál a kisagykárosodás mértékével, prognosztikai szerepe sincs [7, 8].
- Magasabbak lehetnek a *májtranszaminázok, a szérumkoleszterin és -triglicerid-szint.*
- Jellemző a – főleg a T-sejteket érintő – *lymphopenia és az alacsony immunoglobulinszintek*: elsősorban az IgA, IgG, IgG-alosztályok és az IgE.
- Rutin-kromoszóma vizsgálat során a sejtek 5–15%-ában mutatható ki *7;14 transzlokáció.*
- *Fokozott a kromoszómák spontán és indukált törékenysége.*
- Csökkent a tenyésztett *lymphocyták és a fibroblastok túlélése ionizáló sugárzás hatására.*
- A *koponya-MRI* a betegség kezdetén normális lehet [8], a klinikai progresszióval azonban megjelennek az alábbi eltérések:
- *Progresszív és diffúz cerebellaris atrophia*, melynek hátterében a Purkinje- és a szemcsés sejtek depleciója áll, és legkésőbb 7–8 éves korra kialakul. Az elülső és hátsó vermis, valamint a féltekék atrophiaja is megfigyelhető (5. ábra).



5. ábra

A 4. ábrán látható ataxia teleangiectasiás leány T1-súlyozott MR-felvétele 2,5 (A), illetve 9,5 éves korban (B, C). 2,5 éves korban sagittális képen főleg a felső vermis atrophijája látható (A), mely 9,5 éves korra jelentősen előrehaladt (B), sőt a coronalis képen (C) a cerebellaris hemisphaeriumok sorvadás is megfigyelhető. Az AFP 353,1 ng/ml (ref. <10) volt, a genotoxikológiai vizsgálat fokozott spontán és indukált kromoszómatörékenységet mutatott. Az ATM-gén szekvenálása során az egyik allélon c.7189C>T nonsense, a másikon c.2376G>T missense, ismert patogénmutáció volt azonosítható (a szülők vizsgálata alapján) transz-helyzetben

- *Extracerebellaris, nagyagyi fehéralományi eltérések* is lehetségesek, például hemosziderindepozitumok, mély cerebralis teleangiectasiák, degeneratív elváltozások a cerebellumból jövő corticomotoros pályákban [8, 16].
- *Pozitronemissziós tomográfias (PET) felvételek* csökkent glükózzmetabolizmust mutatnak a cerebellumban, fokozott anyagcserét a pallidumban [8].
- *Az ATM-gén vizsgálata*: biállélikus patogén mutáció(k) kimutatása: először szekvenálás javasolt, ennek negatívítása esetén végzendő el a deletiók, illetve duplikációk analízise. Egyes populációkban (például amiss, szardíniai, észak-afrikai zsidó) érdemes elsőként a csoportra jellemző founder mutációt vizsgálni. Az ATM-gén vizsgálata elvégezhető új generációs szekvenálással (NGS), multigén panel részeként. E panelek tartalma és szenzitivitása az őket összeállító laboratóriumoktól függ [7, 8]. A beteg mutációjának ismerete lehetőséget nyújt a következő terhesség során intrauterin magzati diagnosztika elvégzésére, a terhesség sorsáról való felelősségteljes szülői döntéshozatalra, és alapfeltétele egy esetleges génterápiának.
- *ATM-fehérje* kimutatása (immunoblottal, lymphoblastoid sejtvonalon) a bizonytalan jelentőségű ATM-variánsok értelmezésében segíthet. Az AT-betegek 90%-ában hiányzik, 10%-ukban nyomokban mutatható ki, az esetek töredékében pedig normális mennyiségű, de hiányzik a szerin/treonin kináz aktivitása („kinase-dead” protein) [7].
- Differenciáldiagnosztika*: erősen megkérdőjelezhető az AT, ha súlyos kognitív deficit, epilepsziás görcsök kísérik, ha az ataxia nem progresszív, illetve ha a beteg microcephaliás [7]. A klinikai kép függvényében a következő betegségek lehetősége mérlegelendő:
 - *Infantilís cerebrális paresis*, mely nem progresszív, nem jár teleangiectasiákkal, és gyakori a spasticitas, a súlyos kognitív deficit.
 - *Congenitalis oculomotor apraxia*.
 - *Friedreich-ataxia*.
 - *Microcephalia, görcsök, vontatott fejlődés (MCSZ)*: korai görcsökkel, microcephaliával jár, és ugyancsak DNS-repair-zavar. Ionizáló sugárzásra való fokozott érzékenység jellemzi, a PNKP-gén biállélikus mutációi okozzák [7].
 - Emelkedett AFP-vel járnak az alábbi betegségek: *ataxia-oculomotoros apraxia 2-es típusa (AOA2)*, *RNF168-deficientia* [17].
 - *7;14 kromoszómatranszlokációkkal* – melyek radioszenzitivitáshoz, DNS-repair-zavarhoz, immundeficienciához és fokozott tumorrizikóhoz vezetnek (*XCIND*: X-ray sensitivity, cancer, immunodeficiency, neuropathology, DNA repair deficiency) – járnak az alábbi betegségek:
 - *Nijmegen-törés-szindróma (NBS)*: microcephalia, súlyos kognitív deficit, de nincs se ataxia, se teleangiectasia [18].
 - *Ataxia teleangiectasia-szerű betegség (ATLD)*: az MRE11-gén biállélikus mutációi okozzák. Progresszív cerebellaris ataxia, oculomotoros apraxia, radioszenzitivitás jellemző, de a progresszió lassúbb, és az AFP normális, teleangiectasia, immundeficientia nincs [19].
 - *RAD50-deficientia*: alacsonynövés, nem progresszív ataxia, igen ritka.
 - *RNF168-deficientia*: igen ritka. Ataxia, ocularis teleangiectasia, progresszív restriktív légzési elégtelenség, alacsonynövés, microcephalia, tanulási zavar, emelkedett AFP, arcdysmorphia jellemzi, az intelligencia normális lehet [17].
 - *Ataxia-oculomotoros apraxia 1-es típusa (AOA1)*.
 - *Autoszomális recesszív spinocerebellaris ataxia 9-es típusa koenzim-Q-hiánnyal* [20].
 - *Csecsemőkori kezdetű spinocerebellaris ataxia (IOSCA)*: biállélikus TWNK-gén-mutáció okozza.
 - *Szenzoros ataxiás neuropathia dysarthriával és ophthalmoplegiával (SANDO)*: a POLG-gén biállélikus patogénvariánsai okozzák.
 - *X-hez kötött sideroblastos anaemia ataxiával*: az ABCB7-gén mutációi okozzák.

Kezelés, gondozás

A kezelés döntően *tüneti, szupportív*: gyógytorna, foglalkozás-, beszédterápia, a kontraktúrák és a scoliosis megelőzése ortézisekkel, a nyálzás csökkentése. Mindezek segítenek a funkciók megőrzésében, de nem lassítják a neurodegenerációt. A táplálkozási zavar okozta cachexia elkerülésére időben beültetett gastrostomára (PEG) lehet szükség.

Gyógyszeresen a domináló mozgászavar függvényében megkísérülhetők trihexifenidil, amantadin, baklofen, botulinustoxin, ritkábban klonazepám, gabapentin, pregabalin [8], de az ezekre adott válasz egyedi, kiszámíthatatlan [7].

Szteroidok (dexametazon és betametazon) időlegesen, a kezelés időtartamára javítják a neurológiai tüneteket, de főleg a tünetszegényebb, fiatalabb gyermekekben hatékonyak. A kezelés leépítése a funkciók romlását vonja maga után [21].

Fontos *személyre szabott oltási terv* mentén a fertőzések elleni védekezés, súlyos hypogammaglobulinaemia esetén a *gamma-globulin pótlása* [8].

A *légszfunkciót, a tüdő állapotát* 6 éves kortól évente ellenőrizni kell. Makacs légúti tünetek esetén CT/MR vizsgálattal kell tisztázni a háttérben álló bronchiectasiát, fibrosist, intersticiális tüdőbetegséget (ILD), esetleg tumort. Az ILD általában jól reagál szteroidra [8].

Malignus kórfolyamat esetén különös gondot kell fordítani az ionizáló besugárzás, illetve a radiomimetikus kemoterápiás szerek elkerülésére, ha ez nem lehetséges, legalább dózissuk minimalizálása, az intervallumok növekedése javasolt [22].

Az AT-betegek anesztéziája is több veszéllyel jár, ezért csak gyakorlott, tapasztalt, ebben jártas orvos végezze [7].

További terápiás próbálkozások folynak antioxidánsokkal, melyek közül az alfa-liponsav ígéretes lehet, mert átmege a vér-agy gáton, és javítja a mitokondriális funkciót. Aminoglikozidok kis mennyiségben segítik a teljes hosszúságú fehérje képződését. Hasonló a célja más 'readthrough' (a károsodott DNS-szakaszt áthidaló) szereknek, például az amlexanoxnak, melyet nonsense patogénvariánsok esetén tesztelnek. Az antisense morfolino oligonukleotidok (AMO) bizonyos 'splice' variánsokban lehetnek hatásosak. Klinikai vizsgálat folyik inzulinszerű növekedési faktorról, valamint a radioprotektív hatású szuperoxid-dizmutáz-szerű anyagokkal.

Prognózis

Az AT-betegek korábban gyermek- vagy serdülőkorban meghaltak, a jobb gondozás és eddig ismeretlen egyéb okok miatt a várható élettartam nő: ma a legtöbb beteg 25 évnél tovább él, de van példa 50 évesnél magasabb életkorra is [23]. A leggyakoribb halálokok a malignus folyamatok, illetve a krónikus tüdőbetegség.

Újszülöttkori szűrés: a súlyos kombinált immundefektusokra kidolgozott szűrővizsgálat aspecifikusan, de detektálja az AT-betegeknek azt a mintegy 50%-át, akikben lymphopenia van jelen [7]; a még tünetmentes betegek pontos diagnózisához ilyenkor a teljesexom-szekvenálás (WES) vezethet el [8]. A hatékony szűrésnek és kóris-mézésnek a családtervezés szempontjából van kiemelt jelentősége, de ez a későbbiekben, specifikus terápiai lehetőség(ek) birtokában, további fontos szerepet nyerhet.

Következtetés

A veleszületett immundefektusok jelentős része jár neurológiai tünetekkel, melyek az ideg-izom rendszer különböző funkcionális rendszereit érinthetik. Még több az olyan primer immundeficiencia, melyben az immunhiány a központi idegrendszert (is) érintő súlyos infekcióhoz vezet. Klasszikus, komplex központi idegrendszeri kórkép a részletesen ismertetett ataxia teleangiectasia, melyben a kötelező mozgászavar(ok) és tanulási nehézségek mellett igen gyakori az immunhiány, a fokozott hajlam malignus kórfolyamatokra és infekciókra, a tüdő destruktív megbetegedésére. A kezelés lehetőségei jelenleg korlátozottak.

Csakúgy, mint minden primer immundeficienciában, a korai diagnózis lehetővé teszi a további gyermekvállalás rizikójának megbecsülését, valamint az intrauterin diagnosztikát.

Anyagi támogatás: A szerző a közlemény megírásáért anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] Maródi L. Editor's commentary. Interdisciplinary immunodeficiency: a novel approach to understanding primary immunodeficiency disorders. [Interdiszciplináris immundeficiencia: új szemlélet a primer immunhiány-betegségek értelmezésében.] Orv Hetil. 2018; 159: 895–897. [Hungarian]
- [2] Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018; 38: 129–143. [Epub 2017 Dec 11]
- [3] Zhang S, Pondarre C, Pennarun G, et al. A nonsense mutation in the DNA repair factor Hebo causes mild bone marrow failure and microcephaly. J Exp Med. 2016; 213: 1011–1028.
- [4] Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13: 65.
- [5] Wu X, Wu W, Pan W, et al. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 792578.
- [6] Crow YJ, Manel N. Aicardi–Goutières syndrome and the type I interferonopathies. Nat Rev Immunol. 2015; 15: 429–440.

- [7] Gatti R, Perlman S. Ataxia-telangiectasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.) SourceGeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle, WA, 1993–2018. 1999 Mar 19 [updated 2016 Oct 27].
- [8] Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, et al. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11: 159.
- [9] Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr.* 2004; 144: 505–511.
- [10] Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst.)* 2004; 3: 1187–1196.
- [11] Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology* 2009; 73: 430–437.
- [12] Charlesworth G, Mohire MD, Schneider SA, et al. Ataxia telangiectasia presenting as dopa-responsive cervical dystonia. *Neurology* 2013; 81: 1148–1151.
- [13] Hiel JA, van Engelen BG, Weemaes CM, et al. Distal spinal muscular atrophy as a major feature in adult-onset ataxia telangiectasia. *Neurology* 2006; 67: 346–349.
- [14] Byrd PJ, Srinivasan V, Last JJ, et al. Severe reaction to radiotherapy for breast cancer as the presenting feature of ataxia telangiectasia. *Br J Cancer* 2012; 106: 262–268.
- [15] van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet.* 2016; 90: 105–117.
- [16] Habek M, Brinar VV, Rados M, et al. Brain MRI abnormalities in ataxia-telangiectasia. *Neurologist* 2008; 14: 192–195.
- [17] Devgan SS, Sanal O, Doil C. Homozygous deficiency of ubiquitin-ligase ring-finger protein RNF168 mimics the radiosensitivity syndrome of ataxia-telangiectasia. *Cell Death Differ.* 2011; 18: 1500–1506.
- [18] Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 13.
- [19] Federighi P, Ramat S, Rosini F, et al. Characteristic eye movements in ataxia-telangiectasia-like disorder: an explanatory hypothesis. *Front Neurol.* 2017; 8: 596.
- [20] Lagier-Tourenne C, Tazir M, López LC, et al. ADKC3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q deficiency. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 661–672.
- [21] Gatti RA, Perlman S. A proposed bailout for A-T patients? *Eur J Neurol.* 2009; 16: 653–655.
- [22] Schütte P, Mörcke A, Zimmermann M, et al. Preexisting conditions in pediatric ALL patients: spectrum, frequency and clinical impact. *Eur J Med Genet.* 2016; 59: 143–151.
- [23] Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, et al. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 610–611.

(Liptai Zoltán dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: zliptai@dpckorhaz.hu)

Felhívás előfizetésre

Legyen Olvasónk a következő évben is!
Fizessen elő az *Orvosi Hetilap* 2019-es évfolyamára!
Egy füzet ára: 1150 Ft.
Éves előfizetési díj: 49 900 Ft, nyugdíjasoknak: 39 900 Ft.
Az online változat éves előfizetési díja: 29 900 Ft.