



Nadir bir ataksi nedeni Louis-bar sendromu

İhsan Kafadar¹, Betül Aydın Kılıç²

ÖZET:

Nadir bir ataksi nedeni Louis-bar sendromu

Ataksi telenjiektazi sendromu olarak da bilinen Louis Bar sendromu; serebellar ataksi, okülokütanöz telenjiektazi ve immün yetmezlikle karakterize otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. İnsidansı 40.000-100.000 canlı doğumda bir olarak bildirilen bu sendrom; disfaji, dizartri, myokloni, malign tümörler, insüline dirençli hiperglisemi ve daha nadir olarak psikişik değişikliklerle de karşımıza çıkabilmektedir. Düşük görülme insidansına sahip olması ve farklı klinik bulgular ile ortaya çıkabilmesi nedeniyle tanı konmasında güçlük yaşanabilen Louis Bar sendromlu iki kardeş olguyu; ataksi ayırıcı tanısında fizik muayenenin önemini vurgulamak amacıyla sunduk.

Anahtar kelimeler: Lois Bar sendromu, ataksi, telenjiektazi

ABSTRACT:

A rare ataxia cause Louis-bar syndrome: case report

Louis-Bar syndrome, also known as Ataksi telangiectasia, characterized by cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and immune deficiency. It is inherited autosomal recessively. The incidence of this syndrome was reported as 40,000 to 100,000 live births. It has been associated with dysphagia, dysarthria, myoclonic jerks, malignant tumors, insulin resistant hyperglycemia, and more rarely alterations in psychic disorders. Diagnosis of this syndrome is difficult due to low incidence and different clinical findings. We wanted to emphasize the importance of physical examination in differential diagnosis of ataxia by presenting two brothers diagnosed as louis bar syndrome.

Key words: Louis-Bar syndrome, ataxia, telangiectasia

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2011;45(3):102-106

¹Uzm. Dr., İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Birimi, İstanbul-Türkiye

²Asistan Dr., İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Birimi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. İhsan Kafadar, İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Birimi, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5498

E-posta / E-mail: drkafadar@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
11 Mayıs 2011 / May 11, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
8 Haziran 2011 / June 8, 2011

GİRİŞ

Ataksi telenjiektazi (A-T); otozomal resesif geçiş gösteren, oküler ve kutanöz telenjiektazi, progressif serebellar ataksi, dizartri, iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ve bunun sonucunda oluşan kromozom kırıkları, immün yetmezlik, saç ve deri değişiklikleri, endokrin anomaliler, büyüme geriliği, infertilite, kromozomal instabilite ve özellikle lösemi, lenfoma gibi malignitelerin insidansında artış ile karakterize multisistem tutulumuyla seyreden bir hastalıktır (1). Hastalığın nedeni olan gen 11. kromozomun uzun kolunda lokalizedir (11p22-23). Genin kodladığı protein olan ATM; ailevi mitojenik sinyal transdüksiyonu, DNA rekombinasyonu ve stabilitesi, intrasellüler protein transportu ve hücre döngüsü kontrolünü sağlayan fosfotidilinositol 3-kinaz ile ilişkilidir (2-4). ATM yokluğunda DNA kırıkları onarılamaz, sinyal iletim yolu

bozukluğu oluşur. Sonuçta iyonize radyasyona aşırı duyarlılık, immün yetersizlik ve infertilite gibi karakteristik bulgular ortaya çıkar (5).

Hastalığın temel bulgusu ilk yaşlarda ortaya çıkan gövde ataksisi olup sendroma adını veren telenjiektaziler 2 yaşından sonra gelişmeye başlamakta ve 10 yaşına kadar görülmeyebilmektedirler. Uzun süredir değişik şikayetlerle farklı merkezlere başvurmuş olan ve merkezimizde ön planda fizik muayene bulgularına göre ataksi telenjiektazi tanısını koyduğumuz olgu komplike nörolojik vakalarda fizik muayenenin önemini vurgulamak için sunulmuştur.

OLGU

Alt yaşında erkek hasta dengersiz yürüyüş şikayeti ile Çocuk Nöroloji polikliniğine başvurdu. İkinci dereceden akraba olan anne babanın 3. çocuğu ola-

rak evde spontan doğumla doğan olgunun, doğum kilosu bilinmiyordu ve postnatal izleminde herhangi bir problemi olmamıştı. Özgeçmişinde sık alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı. Fizik muayenede; boy ve kilo persentilleri 3-10 persentil arasında idi. Ataksik yürüyüşü, bilateral nistagmus ve strabismusu, bulbar konjonktivalarda telenjiektazileri mevcuttu (Resim 1,2). Laboratuvar bulgularında hemoglobin değeri 12.8 g/dl, lökosit sayısı 5500/mm³, trombosit sayısı 395.000/mm³ idi. Böbrek fonksiyonları ve karaciğer fonksiyonları normal sınırlardaydı. Hastanın alfa fetoprotein değeri 131.5 IU/ml (N: 0-8,1 IU/ml) idi. Serum IgG düzeyi 1250 mg/dl (700-1600 mg/dl), IgA 24.8 mg/dl (70-400 mg/dl), IgM 196 mg/dl (40-230), IgE < 1.0 IU/ml, IgG alt grupları IgG1 971 mg/dl (372-1131 mg/dl), IgG2 91



Resim 1: Olguda konjonktivada telenjiektazi bulgusu



Resim 2: Olguda konjonktivada telenjiektazi bulgusu

mg/dl (68-388mg/dl), IgG3 44.2 mg/dl (15.8-89 mg/dl), IgG4 84.4 mg/dl (12-169,9 mg/dl) olarak tespit edildi. Hastanın akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon gözlemlendi. PPD reaksiyonu negatif saptandı. Kontrastlı olarak çekilen toraksın bilgisayarlı tomografisinde (BT) bilateral akciğer parankiminde mozaik tarzında, perfüzyon artışı ile uyumlu dansite artışı ve buzlu cam opasiteleri ile her iki akciğer alt lob superior segmentlerinde bronşiektazi ve peribronşial kalınlaşmalar izlendi. Hastanın kontrastlı kranial MR görüntülemesinde belirgin serebellovermian atrofi mevcuttu.

Hastanın tekrarlanan anamnezinde; 11 yaşında erkek abisinin dört yaşında iken dengesiz yürüyüşünün fark edildiği ve özellikle skleralarında da olan telenjiektazileri nedeniyle ataksi telenjiektazi ön tanısı aldığını öğrendik. Olgunun abisi, sık üst ve alt solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonları nedeniyle uzun süreli ayaktan tedaviler almıştı. Olgunun 12 yaşındaki ablasının herhangi bir şikayet yoktu. Aile anamnezinde amcada ve babada 20 sene önce tedavi olmuş tüberküloz öyküsü haricinde bir özellik yoktu. Bu anamnez üzerine fizik muayenesi yapılmak üzere çağrılan hastanın abisinin muayenesinde; boy ve kilo 3. persentil altında idi, bilateral nistagmusu, strabismusu ve bulbar konjunktivada telenjiektazileri vardı. Hastanın abisinin jeneralize hipotonisi ve ataksik yürüyüşü mevcuttu. Hastanın abisinin laboratuvar tetkiklerinde alfa fetoprotein düzeyi 336.28 IU/ml (N: 0-8,1 IU/ml), ve IgA düzeyi 41.9 mg/dl (70-400 mg/dl) olarak saptandı. Böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, hematolojik bulguları, diğer biyokimyasal tetkikleri ve diğer immunolojik parametreleri normal limitlerde idi. Olgunun abisinin akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon gözlemlendi. PPD reaksiyonu negatif saptandı. Kontrastlı kranial MR'ında mega sisterna magna, bilateral maksiller sinüslerde, ethmoid selüllerde ve sfenoid sinüste mukozal kalınlaşmalar izlendi. Sağ mastoid selüllerde havalanma kaybı vardı. Bu bulgular eşliğinde her iki kardeş ataksi telenjiektazi sendromu tanısını aldı. Her iki olgu içinde genetik tanı çalışmaları planlandı.

TARTIŞMA

İlk defa 1941 yılında Louis- Bar tarafından tarif edilen ataksi telenjiektazi sendromu multisistem tutu-

lumunu ile seyreden otozomal resessif geçişli bir sendromdur (7,8). Başlıca sinir sistemini ve immun sistemini tutan bu hastalıkta; serebellar ataksi, dizartri, koreatetoz, okulomotor apraksi, okülökutanöz telenjektaziler ön planda ortaya çıkan nörolojik bulgulardır. İmmunsistem tutulumu, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve belli kanser türlerinin insidansında artış ile karakterizedir (7,8). Hastalığın 2 yaş sonrası tanılandırılmasında alfa fetoprotein (AFP) düzeyindeki artış bir çok vakada güvenilir bir göstergedir. Ancak bazı tümörlerde de alfa fetoprotein düzeyinde artış olabileceği dikkate alınmalıdır (9,10). Çeşitli bağışıklık sistemi bozuklukları görülebilmekle birlikte özellikle; hümorale immunité eksikliği ve serum IgA, IgE ve IgG2, G4 düzeylerinde eksiklik, antijenik stimülasyona azalmış cevap AT'de gözlenir (11,12). Hücresele immunitéde de bozukluk gözlenmektedir. Lenfopeni, özellikle CD4 T lenfositlerinde azalma, mitojen ve antijene lenfoproliferatif cevapta azalma ve anerji gözlenmektedir (13,14). Ancak progressif immun bozukluğa sahip çok az vaka bildirilmiştir (15-16). Bizim hastamızın anamnezinde de tekrarlayan akciğer ve sinüs enfeksiyonları ile dizartrisi mevcuttu. IgA düzeyinde düşüklüklük tesbit edildi. Hastanın alfa fetoprotein düzeyi yüksekti. Hastanın abisinde de benzer labaratuvar bulgularına rastlanıldı.

Hastalığın karakteristik bulgusu olarak kabul edilen serebellar ataksi hastalığın ilk bulgusu olup sıklıkla doğumdan sonra 6-12. aylar arasında başlamaktadır. Ancak hastalarda sıklıkla 9-12 yaşlar arasında

yürüme bozukluğu farkedilir (17). Diğer santral sinir sistemi anomalileri olarak dizartri, koreatetoz, derin tendon reflekslerinde azalma ve yok olma, çeşitli okulomotor bozukluklar, karışık duysal ve motor sinir polinöropatisi gözlenebilmektedir (18). Bu bulgular sıklıkla Purkinje hücrelerinde kayıp sonucu gözlenmektedir (18,19). Bizim hastamızda da yürüyüş bozuklukları 12 ay civarında başlamıştı. Abisinin anamnezi derinleştirildiğinde motor şikayetlerinin bir yaş civarında başladığı tebit edildi.

AT'nin kraniyal MR bulguları; serebellar hemisfer ve vermian atrofi, genişlemiş ventrikül ve sisterna magna şeklindedir. Kraniyal MR'ın T2 hiperintens görüntülerinde serebral beyaz cevher artışı gözlenebilmektedir (18-20). Radyopatolojik bulgular olarak bildirilmiş çok az çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada Farina ve arkadaşları 11 hastada diffüz serebellar atrofi bildirmiştir (19). Ayrıca hemisferlerin üst kısmında serebral korteks kalınlığında azalma izlenmiştir. Tavani ve arkadaşlarının çalışmasında 19 hastada hastalık başlangıcında hemisferlerin lateral kısımlarında atrofi gözlenmekle birlikte hastalık ilerledikçe atrofik bölgelerin superior ve inferior hemisfer kısımlarına ilerlediği gösterilmiştir (17). Bizim hastamızda kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde belirgin serebellovermian atrofi mevcuttu. Abisinin kraniyal MR görüntülemesinde ise mega sisterna magna haricinde belirgin bir özellik saptanmamıştı.

Hastalığın temel bulgusu ilk yaşlarda ortaya çıkan gövde ataksisi olup sendroma adını veren telenjektazi

Tablo 1: Çocukluk Çağında Kronik veya İlerleyici Ataksi Nedenleri (6)

Beyin tümörleri	Okulomotor apraksi olmaksızın ataksi
Beyincik hemanjioblastomu	Aralıklı distoni ile birlikte olan ataksi
Ependimom	Friedreich ataksisi
Medüllöblastom	Hartnup Hastalığı
Supratentoriyal tümörler	Akçaağaç kokulu idrar hastalığı
Doğuştan oluşum bozuklukları	Marinesco-Sjögren sendromu
Kafa tabanı basısı	Piruvat dehidrogenaz eksikliği
Serebellar aplazi	Ramsey-Hunt sendromu
Dandy Walker sendromu	Solunum zinciri bozuklukları
Vermis aplazisi	X-e bağılı geçişli
Chiari malformasyonu	Adrenolökodistrofi
Kalıtsal ataksiler	Leber'in optik atrofisi
Otozomal dominant geçili ataksiler	Erişkin başlangıçlı demans ile seyreden
Otozomal resessif geçişli	Sağırlıkla birlikte seyreden
Abetalipoproteinemi	Sağırılık ve görme kaybı
Ataksi telenjektazi	

Tablo 2: Ataksi-Telenjiektazi tanı kriterleri (ESID-PAGID) (21)**Kesin Tanı**

Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış ve ileyleyici serebellar ataksisi olan kız ve erkek hastada ATM geninin her 2 allelinde mutasyon gösterilmesi.

Kuvvetle Mümkün

İlerleyici serebellar ataksisi olan hastada aşağıdaki 4 bulgudan en az üçünün varlığı;

1. Oküler veya fasiyal telenjiektaziler
2. IgA düzeyinin yaşa göre 2 SD'nin altında olması
3. AFP düzeyinin yaşa göre 2 SD'in üzerinde olması
4. Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış.

Mümkün

İlerleyici serebellar ataksisi olan hastada aşağıdaki 4 bulgudan en az birinin varlığı;

1. Oküler veya fasiyal telenjiektaziler
2. IgA düzeyinin yaşa göre 2 SD'nin altında olması
3. AFP düzeyinin yaşa göre 2 SD'in üzerinde olması
4. Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış

ziler 2 yaşından sonra gelişmeye başlamakta ve 10 yaşına kadar görülmeyebilmektedirler (6). Bizim hastamız 6 yaşına olup yapılan basit bir sklera muayenesinde tesbit edilen telenjiektaziler ön planda olguda Louis Bar sendromuna yönelik tetkiklerimizi planlamamıza neden olmuştu. Olguda Louis Bar sendromu tanısını düşündükten sonra, ilk soy geçmişi anamnezinde aileden yeterli bilgi alınamayan olgunun abisi hakkında yeterli bilgi ancak olgunun planlanan tetkikler sırasında öğrenilebilmiştir. Kompleks kronik ve ilerleyici ataksi nedenleri ayırıcı tanısında basit bir sklera muayenesi bize önemli bir yol gösterici bulgu olmuştur (Tablo 1). Ancak telenjiektazi bulgusunun geç yaşlara kadar da ortaya çıkmayabileceğini akılda tutmak gerekmektedir (6).

Hastamızın yapılan muayenesinde ve labaratuvar

tetkikleri sonucunda; ataksik yürüyüş, dizartri, oküler telenjiektazi, immun sistemde patoloji, tekrarlayan enfeksiyonlar, alfa fetoprotein düzeyinde yükselme, immunglobülin düzeylerinde azalma saptandı. Kranial MR'ında belirgin serebellovermian atrofi gözlemlendi. Bu bulgular ışığında olguya nadir görülen kalıtsal bir hastalık olan Louis Bar sendromu tanısı kondu (Tablo 2).

Olgunun başvuru şikayeti olan ataksiye neden olan hastalıkların ayırıcı tanısında detaylı sklera muayenesi ile tesbit edilen telenjiektaziler belirgin yol gösterici rol oynadı. Günümüzün komplike ayırıcı tanı gerektiren hastalıklarda bile iyi bir fizik muayene ile tanıya doğru yönlenebileceğimizi vurgulamak amacıyla Louis Bar sendromu tanılı olgumuzu sunduk.

KAYNAKLAR

1. Crawford TO. Ataxia telangiectasia. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 287-94.
2. Savitsky K, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268: 1749-53.
3. Lavin MF, Shiloh Y. The genetic defect in ataxia-telangiectasia. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 177-202.
4. Kastan MB, Lim DS. The many substrates and functions of ATM. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1: 179-86.
5. Needlman RD. Growth and development. In: Behrman, Kliegman, Jenson (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia : Saunders Co, 2000: 23-61.
6. Gerald M. Fenichel. Ataksi. In: *Clinical Pediatric Neurology*. Philadelphia 2009; 227-49
7. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia; an evolving subtype. *DNA Repair* 2004; 3: 1187-96.
8. Robyn CM, Walter EB, Carrie RS, et al. Malignancies in pediatric patients with ataxia telangiectasia. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 225-30.
9. Jason JM, Gelfand EW. Diagnostic considerations in ataxia-telangiectasia. *Arch Dis Child* 1979; 54: 682-6.
10. Woods CG, Taylor AM. Ataxia telangiectasia in the British Isles: the clinical and laboratory features of 70 affected individuals. *Q J Med* 1992; 82: 169-79.
11. Ammann AJ, Cain WA, Ishizaka K, Hong R, Good RA. Immunoglobulin E deficiency in ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1969; 281: 469-72.

12. Sanal O, et al. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 1999; 19: 326-34.
13. Peterson RD, Cooper MD, Good RA. Lymphoid tissue abnormalities associated with ataxia-telangiectasia. *Am J Med* 1966; 41: 342-59.
14. Lahat N, Zelnik N, Froom P, Kinarty A, Etzioni A. Impaired autologous mixed lymphocyte reaction (AMLR) in patients with ataxia telangiectasia and their family members. *Clin Exp Immunol* 1988; 74: 32-5.
15. Ammann AJ, Good RA, Bier D, Fudenberg HH. Long-term plasma infusions in a patient with ataxia-telangiectasia and deficient Ig A and Ig E. *Pediatrics* 1969; 44: 672-6.
16. Cawley LP, Schenken JR. Monoclonal hypergammaglobulinemia of the gamma M type in a nine-year-old girl with ataxia-telangiectasia. *Am J Clin Pathol* 1970; 54: 790-801.
17. 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.
18. Ciemins JJ, Horowitz AL. Abnormal white matter signal in ataxia telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1483-5.
19. Farina L, Uggetti C, Ottolini A, et al. Ataxia telangiectasia : MR and CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18: 724-7.
20. SE. Central nervous system manifestations of inherited syndromes. In: Atlas SW, editor. *Magnetic resonance imaging of brain and spine*. New York: Raven; 1991. p. 562.
21. Cooley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93:190-97