

Fünf Kinder mit Ataxia teleangiectatica: Klinische und molekulargenetische Aspekte

Martin Rossa, Thilo Dörk, Regina Bendix, Hennig Strehl, Guido Bürk, Fuat Aksu

Zusammenfassung

Ataktische Bewegungsstörung, Teleangiectasien und Immundefekte lassen differentialdiagnostisch an eine Ataxia teleangiectatica denken. Vorgestellt werden 5 Fälle aus dem eigenen Patientengut in ihrem klinischen Verlauf und den erfaßten laborchemischen und molekulargenetischen Daten. Klinisches Bild und eine Erhöhung des alpha-1-Fetoproteins erlauben die Diagnosestellung. Bei identischem molekulargenetischem Befund sind unterschiedliche, klinische Verläufe möglich.

Schlüsselwörter

Ataxie, Immundefekt, alpha-1-Fetoprotein

Summary

Ataxia telangiectasia in 5 children: Clinical and molecular-genetic aspects

Atactic movement disorder, telangiectasia and immunodeficiency set up the differential diagnosis of ataxia telangiectasia. Presented are 5 patients in regard of the clinical features, laboratory and molecular-genetic data. Clinical features and elevated levels of alphafetoprotein establish the diagnosis. Identical molecular-genetic data may exhibit different clinical phenotype.

Keywords

Ataxia, immunodeficiency, alphafetoprotein

Einleitung

Die Ataxia teleangiectatica ist eine Multisystemerkrankung mit progredienter neurologischer Symptomatik, okulocutanen Teleangiectasien und variablen Immundefekten. Die Inzidenz liegt zwischen 1:40 000 bis 1:200 000 (4). An der Vest. Kinderklinik Datteln – Universität Witten/Herdecke betreuen wir insgesamt 5 Patienten, deren klinischen Verlauf, laborchemische und immunologische Daten sowie molekulargenetische Befunde im folgenden dargestellt werden.

Fallberichte

Es handelt sich um 5 Pat. im Alter von 3, 5 bis 19 Jahren, davon 4 Mädchen und 1 Junge (Tab 1). Der Knabe und die jüngste 3,5 Jahre alte Pat. sind türkischer Herkunft, die Eltern jeweils consanguin. Die 19 Jahre alte A.R. und die 17jährige C.R. sind Schwestern. Die neurolog. Symptomatik mit ataktischer Bewegungsstörung manifestierte sich bei den Pat. mit dem freien Laufenlernen, welches als Meilenstein der Entwicklung insgesamt bei allen zeitgerecht erreicht wurde. Die Zeitspanne zwischen Manifestation der Klinik und Diagnosestellung liegt im Mittel bei 4 bis 5 Jahren, deutlich verzögert bei der heute 12 Jahre alten J.K., bei der die Diagnose erst 7,5 Jahre nach Manifestation der neurologischen Symptomatik gestellt wurde. Die neurolog. Symptomatik ist gekennzeichnet durch ein ataktisches Gangbild, undeutliche und verwischene Sprache im Sinne einer Dysarthrie sowie Störung der Augenfolgebewegungen im Sinne einer Okulomotoriusapraxie. Teleangiectasien finden sich bei allen Patienten im Bereich der Konjunktiven, bei den beiden ältesten Patienten zusätzlich im Bereich der Ohrmuscheln und Schultern. Der klinische Verlauf konnte bisher insbesondere bei den beiden ältesten Patienten auch über einen längeren Zeitraum verfolgt werden. Bei beiden findet sich eine progrediente neurologische Symptomatik mit Zunahme der ataktischen Bewegungsstörung, zusätzlich Auftreten einer Choreoathetose, teils einschließenden Myoklonien sowie einer Rollstuhlpflichtigkeit, die bei der jüngeren Schwester C.R. bereits mit 7 Jahren erreicht war, die ältere Schwester A.R. war erst mit gut 9 Jahren auf

einen Rollstuhl angewiesen – sie ist allerdings auch heute noch in der Lage, mit Hilfe, einige Schritte zu gehen.

Bei allen Patienten findet sich eine deutliche Erhöhung des alpha-1-Fetoproteins oberhalb des Referenzbereichs, der bis 20 ng/ml in unserem Labor angegeben wird. Bei 2 Patienten führten wir zusätzlich die Bestimmung des carcinoembryonalen Antigens durch (Referenzbereich bis 5 ng/ml), bei beiden ergaben sich Normwerte.

Die erhobenen Immunologischen Befunde sind in Tabelle 2 dargestellt. Es finden sich variable Immundefizienzen. Die älteste Patientin A.R. zeigt bei Diagnosestellung unauffällige Werte für die Gesamtimoglobuline G, A und M. Ihre Schwester zeigt eine deutliche Erniedrigung des IgA unterhalb der Nachweisgrenze des Labors. J.K. zeigt bei Diagnosestellung eine grenzwertige Erniedrigung des Gesamt-IgG – die IgG-Subklassen IgG 1 und IgG 2 sind entsprechend mäßig erniedrigt. Eine ausgeprägte Immundefizienz zeigt die 3 7/12 Jahre alte A.S., bei der IgG sowie IgA nicht nachweisbar sind, auch das IgE ist max. erniedrigt, IgM ist mäßig erhöht. Der 7 Jahre alte O.E. zeigt bis auf ein grenzwertig niedriges IgA unauffällige Serumimmunglobuline.

Die zytogenetischen und molekulargenetischen Befunde stehen für die erst in diesem Jahr klinisch diagnostizierten Patienten A.S. und O.E. noch aus. Die 12 Jahre alte J.K. ist gemischt heterozygot für die Stopmutation S646X in Exon 15 sowie für die potentielle Spleißmutation 497-18del6T in Intron 7 des ATM-Gens. Ein Befund der durch RNA-Untersuchungen noch bestätigt werden muß. Unsere beiden ältesten Patienten, die Geschwister A.R. und C.R., sind jeweils gemischt heterozygot für die Spleißstellenmutation 2921+1G→A in Intron 21 sowie die Tandemsubstitution D2625E-A2626P in Exon 55. Die Familienuntersuchung dieser beiden Patienten zeigt, daß auch die 13,5 Jahre alte gesunde Schwester als auch der Vater heterozygot für die Tandemsubstitution sind, die Mutter ist heterozygot für die Spleißstellenmutation 2921+1G→A.

Tab 1

Klinischer Verlauf bei fünf Kindern mit Ataxia teleangiectatica

Patient		Alter bei Diagnose (Jahre)	Freies Laufen	Manifestation Ataxie	Teleangiektasien
AR, wbl.	* 4.12.1979	6 8/12	12 LM	mit Laufen	oculär, auriculär, Schulter
CR, wbl.	* 9.1.1982	4 7/12	13 LM	mit Laufen	oculär, auriculär, Schulter
JK, wbl.	* 14.9.1986	10 1/12	18 LM	mit Laufen	oculär
AS, wbl.	* 20.5.1995	2 7/12	16 LM	mit Laufen	oculär
OE, ml.	* 1.12.1991	6 5/12	12 LM	?	oculär

Tab 2

Serumimmunglobuline bei fünf Kindern mit Ataxia teleangiectatica

Patient		IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgE (iU/ml)	IgG-Subklassen
AR, wbl.	* 4.12.1979	1310	181	243	-	-
CR, wbl.	* 9.1.1982	1310	nn	200	-	-
JK, wbl.	* 14.9.1986	736	126	111	8	IgG ₁ und IgG ₂ ☉
AS, wbl.	* 20.5.1995	0	0	252	0	IgG ₁₋₄ nn
OE, ml.	* 1.12.1991	1280	63	183	3	-

nn: nicht nachweisbar

Diskussion

Zur Differentialdiagnose ataktischer Bewegungsstörungen im Kindesalter zählt das Louis Bar Syndrom, die Ataxia teleangiectatica. Die neurologische Symptomatik mit initial rumpfbetonter Ataxie manifestiert sich frühzeitig zu meist mit dem freien Laufen (3). Mit dem laborchemischen Marker der in 95% zu beobachtenden alpha-1-Fetoprotein-Erhöhung ist die Verdachtsdiagnose auch vor Auftreten der typischen Teleangiektasien hinreichend begründet (5), um dann gegebenenfalls weitere, molekulargenetische Diagnostik zu veranlassen.

Die assoziierten Immundefekte sind wie auch bei unseren Patienten sehr variabel, klinisch schwerwiegende Infektionen manifestieren sich in etwa 70% der Fälle (2). Die von uns betreuten Patienten zeigen bisher im Verlauf keine ausgeprägte Infektneigung. Ein vollständiger IgG-Mangel wie bei der 3,5-jährigen A.S. wird selten beobachtet (6).

Gatti und Mitarbeiter lokalisierten das AT-Gen auf Chromosom 11, Region q22-23 (1). Zahlreiche differente Mutationen sind seitdem beschrieben. Die bei den Patienten A.R. und C.R. gefundene Spleißstellenmutation 2921+1G in Intron 21 für das ATM-Gen konnte bei ihnen erstmals nachgewiesen werden.

Drei Aspekte erscheinen abschließend besonders bemerkenswert. Die Zeitspanne zwischen Manifestation der neurolog. Symptomatik und dann endgültiger Diagnosestellung ist auch

heute noch erschreckend hoch. Es ist davon auszugehen, daß das Krankheitsbild der Ataxia teleangiectatica im differentialdiagn. Denken noch zu wenig verankert ist. Interessant sind die erhobenen Befunde bei den beiden Geschwistern A.R. und C.R., die bei gleichem molekulargenetischen Befund klinisch neurolog. einen unterschiedlich progredienten Verlauf bieten sowie auch in Bezug auf die Serumimmunglobuline unterschiedliche Befunde zeigen. Wünschenswert wäre für die Zukunft die in der Bundesrepublik betreuten Patienten gemeinsam zu erfassen, um sie unter identischen klinischen Gesichtspunkten, sowie laborchemischen und immunologischen Aspekten zu untersuchen, sie dadurch besser vergleichbar zu machen und ggf. vom klinischen Phänotyp dann auch Rückschlüsse auf den molekulargenetischen Befund zu ermöglichen.

Literatur

- Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, Concanon P, Ersoy F, Foroud T, Jaspers NGJ, Lange K, Larthrop GM, Leppert M, Nakamura Y, O'Connell P, Paterson M, Salsler W, Satal O, Silver J, Sparkes RS, Susi E, Weeks DE, Wei S, White R, Yoder F (1988) Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 336:577-580
- Güngör T, Bühring I, Cremer R, Gartenschläger M, Zielen S (1997) Pathogenese, Diagnostik, Klinik und therapeutische Aspekte der Ataxia teleangiectatica. *Klin Pädiatr* 209:328-335
- Lavin MF, Shiloh Y (1997) The genetic defect in ataxia-telangiectasia. *Annu Rev Immunol* 15:177-202
- Sedgwick RP, Boder E (1991) Ataxia-telangiectasia: In: de Jong NMBV(ed). *Handbook of clinical neurology.V ol 26: Hereditary neuropathies and spinocerebellar atrophies*. Elsevier. Amsterdam:347-423

5. Waldman TA, McIntire KR (1972) Serum alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet* 2:1112-1115

6. Zielen S: Persönliche Mitteilung.