

Ataxia teleangiectatica und Krebs in einer großen Familie

Joachim Freihorst, Thilo Dörk, Regina Bendix, Manfred Stuhmann

Zusammenfassung

Wir berichten über eine große Familie, in der bei 2 Brüdern eine Ataxia teleangiectatica (AT) zunächst klinisch und inzwischen auch molekulargenetisch diagnostiziert werden konnte. Im Mittelpunkt der klinischen Symptomatik steht die ausgeprägte Ataxie beider Betroffener, wohingegen trotz nachgewiesener Immundefizienz bisher keine schwerwiegenden Infektionen aufgetreten sind. Die molekulargenetische Diagnostik ergab, daß beide Jungen homozygot für die Mutation 381delA im Exon 7 des ATM-Gens sind. Die Eltern der Patienten sind Cousin und Cousine ersten Grades und stammen aus einer großen Roma-Familie, in der viele Mitglieder an Krebserkrankungen verstorben sind. Durch die Identifizierung der krankheitsverursachenden Mutation bei den Betroffenen besteht die Möglichkeit, den AT-Heterozygotenstatus aller Familienmitglieder zu bestimmen und somit möglicherweise auch zu einer Aussage darüber zu gelangen, ob das häufige Auftreten von Krebserkrankungen in dieser Familie mit AT-Heterozygotie assoziiert ist.

Schlüsselwörter

Ataxia teleangiectatica, ATM, AT-Heterozygotie, Krebs,

Summary

Ataxia telangiectasia (AT) and cancer in a large family

We report on a large family in which ataxia telangiectasia (AT) was diagnosed in two brothers by means of clinical investigations and mutation analysis. Severe ataxia is the leading clinical symptom in both patients, while – despite immuno deficiency – no severe infections occurred to date. Molecular genetic testing revealed homozygosity for mutation 381delA in exon 7 of the ATM gene. The parents of the patients are first degree cousins and belong to a large Roma-family with many cancer patients. The identification of the disease causing mutation in the patients enables the detection of AT-heterozygous family members, which possibly will help to clarify the question, whether the frequent occurrence of cancer in this family is associated with AT-heterozygosity.

Keywords

Ataxia telangiectasia, ATM, AT-heterozygosity, cancer

Fallbeschreibung

Der ältere Bruder, der inzwischen 22 Jahre alt ist, fiel seit dem 7. Lebensjahr durch ein ataktisches Gangbild auf und wurde uns bei zunehmender Ataxie im 9. Lebensjahr erstmals vorgestellt. Klinisch imponierte neben der ausgeprägten zerebellären Ataxie bei noch erhaltener Gehfähigkeit eine deutliche Teleangiectasie der Konjunktiven und im Bereich der Ohren und des Halses. Bei den Laboruntersuchungen fiel ein mit 124 ng/ml stark erhöhtes AFP auf, ein erhöhter Serum-IgM-Wert sowie eine Erniedrigung der IgG-Subklassen 2 und 4. Die Lymphozyten-Phänotypisierung zeigte einen erniedrigten Anteil von CD4-positiven T-Lymphozyten bei deutlich verminderter Proliferation der Lymphozyten auf Mitogenstimulation. Bei weiterer Progredienz der zerebellären Symptome wurde der Junge mit 10 Jahren rollstuhlpflichtig und ist inzwischen bei allen häuslichen Verrichtungen hilfebedürftig. Bis auf gelegentliche Bronchitiden sind bislang keine schwerwiegenden Infektionen aufgetreten, der Patient erhält seit einigen Jahren eine antibiotische Dauerprophylaxe. Die Immundefizienz hat gegenüber den Ausgangswerten nicht zugenommen. Insgesamt bietet der Patient das typische Bild (1) eines Louis-Bar-Syndroms (Ataxia teleangiectatica, AT).

Der 1990 geborene jüngere Bruder zeigte schon im Kleinkindesalter die typischen Zeichen eines Louis-Bar-Syndroms, die die Eltern jedoch nicht wahrhaben wollten und den Jungen erst mit 6 Jahren erstmals bei uns vorstellten. Bei eindeutigen klinischen Zeichen und einem stark erhöhten AFP stellten wir die Diagnose AT. Bis auf einen selektiven IgA-Mangel fanden sich bislang keine immunologischen Auffälligkeiten, die Evaluation des T-Zell-Status steht noch aus. Die verzögerte Diagnose hat in diesem Fall glücklicherweise keine ernsthaften Konsequenzen für den Patienten nach sich gezogen (2).

Molekulargenetische Untersuchung

Wir führten eine Mutationsanalyse im ATM-Gen durch. Hierzu untersuchten wir die DNA eines der beiden betroffenen Brüder mittels der Polymerase-

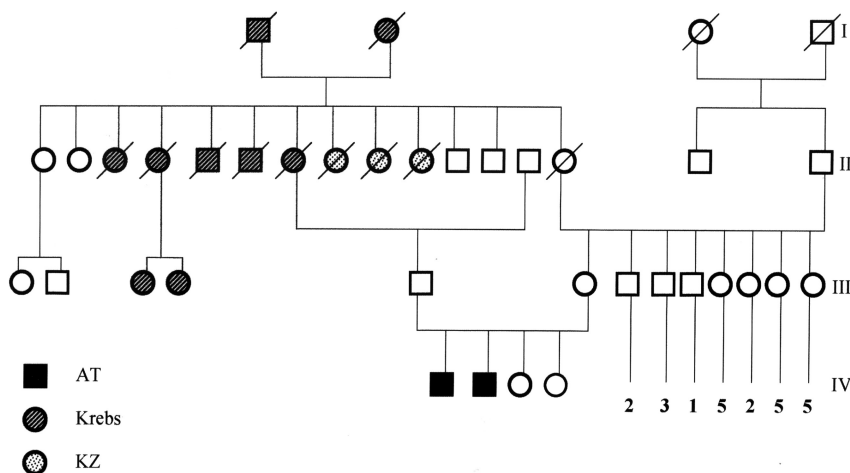


Abb 1

Stammbaum der Familie R.

Die Mütter (Generation II) der Eltern (Generation III) der beiden AT-Patienten (Generation IV) waren Schwestern. Von den insgesamt 13 Geschwistern (Generation II) sind drei Schwestern und zwei Brüder an Krebserkrankungen verstorben (die Großmutter väterlicherseits der AT-Patienten an Brustkrebs). Eine Schwester (die Großmutter mütterlicherseits der AT-Patienten) verstarb an einer Pneumonie und drei weitere Schwestern sind im Konzentrationslager umgekommen. Die beiden noch lebenden Krebspatientinnen der Generation III sind von einem Darm- bzw. einem Magenkrebs betroffen. Beide Urgroßeltern (Generation I) der AT-Patienten waren ebenfalls von Krebserkrankungen betroffen.

Kettenreaktion (PCR) und einer Einzelstrangkonnformationsanalyse (SSCP) der Produkte von insgesamt 29 Exons des ATM-Gens (3, 4). Bei der SSCP-Analyse des Exons 7 fand sich eine auffällige Bande mit aberranter Wanderungsgeschwindigkeit. Die anschließende Sequenzierung ergab, daß in der untersuchten DNA das 381. Nucleotid (Adenin, Zählweise nach Ref. 4) deletiert ist. Durch diese als 381delA bezeichnete Mutation wird der Leserahmen verschoben und ein vorzeitiges Stopkodon eingefügt. Derartige Mutationen gehen mit einer Reduktion des ATM-Transkriptes und/ oder der Translation eines verkürzten Proteins einher, was beides dazu führen würde, daß bei Homozygotie für 381delA überhaupt kein funktionsfähiges ATM-Protein gebildet wird. Mittels PCR und Restriktionsverdau konnten wir auch zeigen, daß wie erwartet der jüngere Bruder ebenfalls homozygot für 381delA ist und daß beide Eltern jeweils heterozygote Träger dieser Mutation sind.

Genetische Beratung

Bei der während der genetischen Beratung erhobenen Familienanamnese fiel auf, daß eine große Anzahl von Familienmitgliedern von Krebserkrankungen betroffen bzw. daran verstorben ist (Abb 1). Welche Organe jeweils betroffen waren, war für die meisten Familienangehörigen nicht in Erfahrung zu bringen. Aus epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, daß AT-Heterozygotie mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen, insbesondere Brustkrebs bei Frauen, einhergeht (5-). Durch molekulargene-

tische Untersuchungen konnten die Ergebnisse der epidemiologischen Studien bisher weder zweifelsfrei bestätigt, noch widerlegt werden (9-11, siehe auch Artikel von Bremer et al., S. 57-59). Die erhöhte Krebswahrscheinlichkeit für AT-Heterozygote wird mit einer Hypersensibilität gegenüber ionisierender Strahlung in Verbindung gebracht, da kultivierte Zellen von AT-Heterozygoten eine erhöhte Strahlensensibilität aufweisen (12). Wir haben den Eltern unserer beiden Patienten daher geraten, im Falle notwendiger medizinischer Untersuchungen oder Behandlungen die jeweiligen Ärzte darauf hinzuweisen, daß aufgrund des potentiell strahleninduziert erhöhten Krebsrisikos möglichst auf Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden zurückgegriffen werden sollte, die ohne eine Strahlenbelastung einhergehen. Da die krankheitsverursachende Mutation in der Familie bekannt ist, kann mittels einer einfachen molekulargenetischen Untersuchung der AT-Heterozygotenstatus für alle Familienmitglieder zweifelsfrei bestimmt und somit auch der Frage nachgegangen werden, ob sich in dieser Familie eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Krebserkrankungen und AT-Heterozygotie nachweisen läßt.

Literatur

- Güngör T, Bühring I, Cremer R, Gartenschlager M, Zielen S (1997) Pathogenese, Diagnostik, Klinik und therapeutische Aspekte der Ataxia telangiectatika. *Klin Pädiatr* 209:328-335.
- Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, Christensen JR, Lederman HM (1998) Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. *Pediatrics* 102:98-100.

- Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, Ashkenazi M, Pecker I, Frydman M, Harnik R, Pantanjali SH, Simmons A, Clines GA, Sartiel A, Gatti RA, Chessa L, Sanal O, Lavin MF, Jaspers NGJ, Taylor AMR, Arlett CF, Miki T, Weissman SM, Lovett M, Collins FS, Shiloh Y. (1995a) A single Ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3-kinase. *Science* 268:1749-1753.
- Savitsky K, Sfez S, Tagle DA, Ziv Y, Sartiel A, Collins FS, Shiloh Y, Rotman G (1995b) The complete sequence of the coding region of the ATM gene reveals similarity to cell cycle regulators in different species. *Hum Mol Genet* 4:2025-2032.
- Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL (1987) Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 316:1289-1294.
- Pippard EC, Hall AJ, Barker DJP, Bridges B (1988) Cancer in homozygotes and heterozygotes of ataxia-telangiectasia and xeroderma pigmentosum in Britain. *Cancer Res* 48:2929-2932.
- Borresen AL, Andersen TI, Tretli S, Heiberg A, Moller P (1990) Breast cancer and other cancers in Norwegian families with Ataxia Telangiectasia genes. *Genes Chrom Cancer* 2:339-340.
- Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL (1991) Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 325:1831-1836.
- Athma P, Rappaport R, Swift M (1996) Molecular genotyping shows that ataxia-telangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 92:130-134.
- Vorechovsky I, Luo L, Lindblom A, Negrini M, Webster ADB, Croce CM, Hammarström L (1996) ATM mutations in cancer families. *Cancer Res* 56:4130-4133.
- FitzGerald MG, Bean JM, Hegde SR, Unsal H, MacDonald DJ, Harkin DP, Finkelstein DM, Iselbacher KJ, Haber DA (1997) Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer. *Nature Genet* 15:307-310.
- West C, Elyan S, Berry P, Cowan R, Scott DA (1995) A comparison of the radiosensitivity of lymphocytes from normal donors, cancer patients, individuals with ataxia telangiectasia (AT) and AT heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 68: 197-203.