

Ataksi Telanjiektazi Tanılı Hastaların Retrospektif ve Çok Merkezli Klinik-Genetik İncelemesi

**Hüseyin Bahadır Şenol¹, Bilge Akman², Tutku Parlar², Gizem Doğan³,
Yiğithan Güzin³, Çağatay Günay⁴, Pınar Gençpınar⁵, Nihal Olgaç Dünder⁵,
Aycan Ünalp², Ayşe İpek Polat¹, Adem Aydın¹, Uluç Yiş¹, Ayşe Semra Hız¹**

¹: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

²: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

³: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

⁴: Siirt Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Siirt

⁵: Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

Giriş

- Ataksi-telanjiyektazi prevalansı 40,000-300,000'de bir olan *ATM* genindeki mutasyonların yol açtığı nadir bir hastalıktır (1).
- Genin kodladığı protein bir serin-treonin kinaz olup DNA tamir mekanizmasında yer almaktadır (2).

Giriş

- Ataksi-telanjiyektazi klasik formu erken çocuklukta ataksi ile başlayan ancak çoklu sistemi etkileyen heterojen fenotipte bir hastalıktır (3).
- Klinik prezentasyon, görüntüleme bulguları ve laboratuvar parametreleri çeşitlilik göstermektedir (4). Nadir hastalık olması göz önüne alınırsa bu çeşitliliğin anlaşılması önemlidir.

Giriş

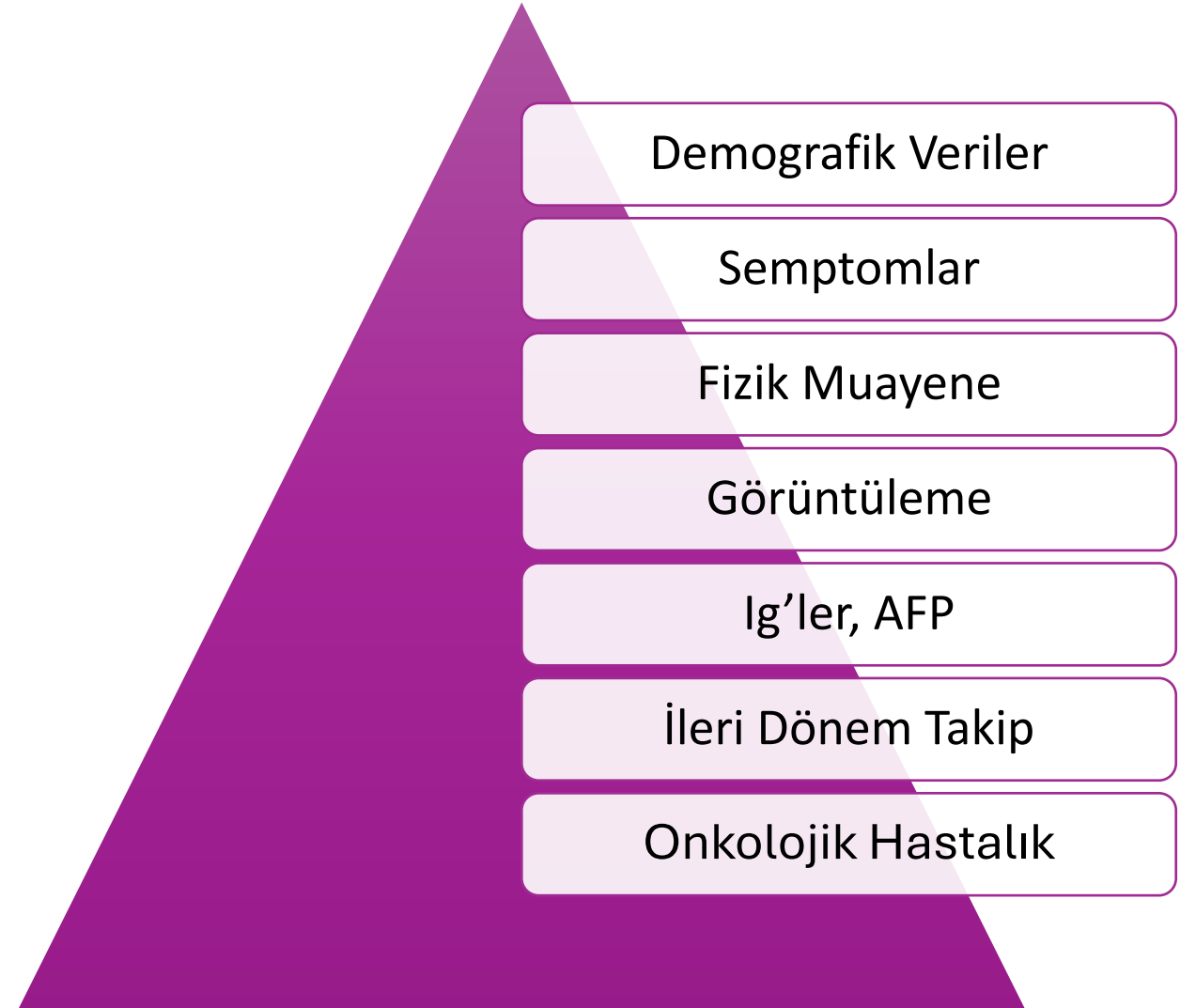
- Mevcut destek tedavilerinin yanında son yıllarda hücresel düzeyde etkinliğini arttırıcı tedavi olan otolog eritrositler içerisine enkapsüle edilen deksametazon tedavisi ümit vermektedir (5).
- Yine benzer şekilde şu ana kadar tek bir hastada intratekal uygulanan ASO, bir diğer ümit verici tedavi seçeneğidir (6).
- Yeni gelişen tedavi seçenekleri göz önüne alındığında progresif seyreden bu hastalığı ileri dönemde erken tanınması önem kazanmaktadır

Amaç

- Bu çalışmada, moleküler olarak doğrulanmış Ataksi-Telenjektazi tanılı hastalardaki klinik, radyolojik bulgularının tanımlanarak klinik çeşitliliklerinin araştırılması ve bu bulguların belirlenen genotip ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

- 2015-2025 yıllarında dört merkezdeki Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde A-T tanısı ile takip edilen olgular retrospektif olarak tarandı.



Bulgular

- Toplamda 21 hasta çalışmaya dahil edildi.
- İlk semptom yaşı medyan değeri 26 ay (18,36), tanı yaşı ise 60 ay (48,84) idi.
- 6 hastada (%28,6) aile öyküsü varken 18 hastanın (%85,7) ebeveynlerinde akrabalık vardı.

(Değer aralıkları 25 ve 75 persantil olarak verilmiştir)

Bulgular

İlk Başvuru Semptomu	n/%
Dengesiz yürüme	12 (57,2)
Gelişimsel gerilik	10 (47,6)
Dengesiz yürüme ve gelişim geriliği	3 (14,3)
Sık enfeksiyon	1 (4,8)
Asemptomatik (Aile öyküsü ile)	1 (4,8)

Bulgular

Fizik Muayene Bulguları	n/%
Telanjiyektazi	21 (100)
Yürüyüş ataksisi	20 (95,2)
Trunkal ataksi	18 (85,7)
Okulomotor apraksi	17 (81)
Konuşma bozukluğu	15 (71,4)

Fizik Muayene Bulguları	n/%
İstemsiz hareketler	11 (52,4)
Strabismus	11 (52,4)
Cafe au lait	9 (42,9)
Mikrosefali	8 (38,1)
Hipoaktif DTR	4 (19)

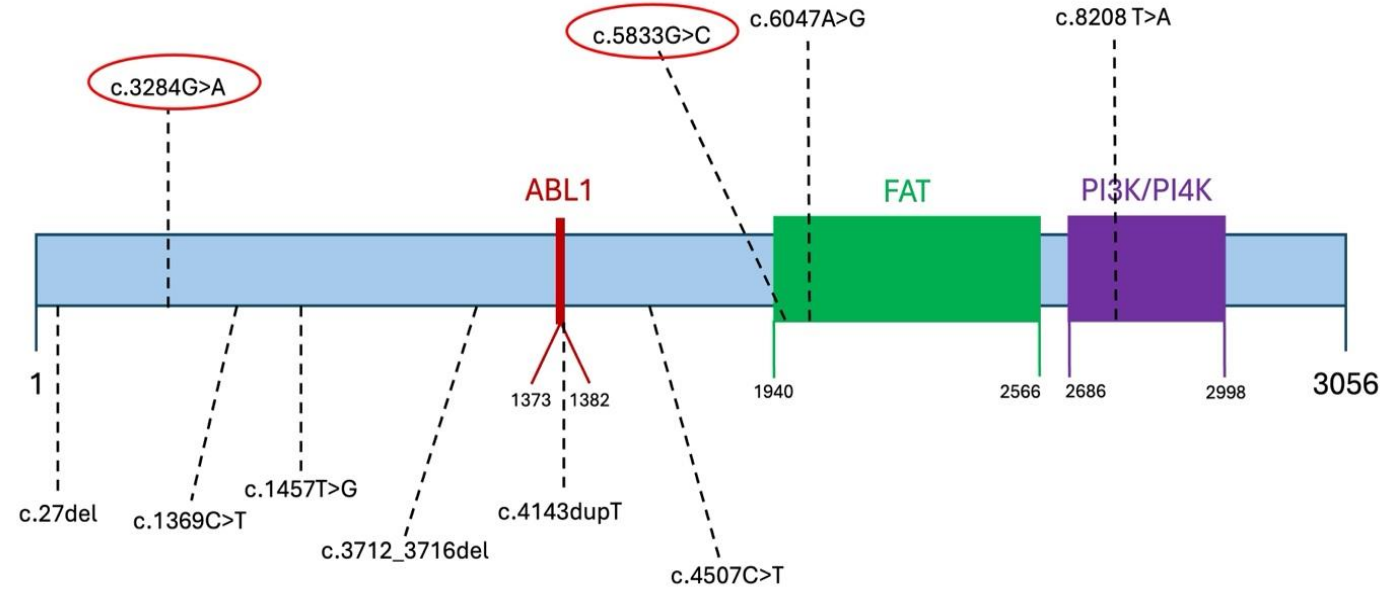
Bulgular

Görüntüleme ve Laboratuvar	
Beyin MRG	
Normal	9 (42,9)
Serebellar atrofi	12 (57,1)
İmmunglobulin düzeyi	
Düşük	20 (95,2)
Normal	1 (4,8)
Yüksek AFP düzeyi	21 (100)

Bulgular / Varyantlar

- 16 varyantın 6'sı (%37,5) geninin splicing bölgesinde, 10 (%62,5) ise ekzonunda yerleşim göstermekteydi.
- Ekzonda yerleşim gösteren varyantların yedisi (%43,7) önemli domainler üzerinde bulunmaktaydı. Bir hasta ise microarray analizinde *ATM* geninde delesyon ile tanı almıştı.
- Varyantların 8'i (%50) missense , 8'i (%50) LoF varyanttı.

Bulgular



Şekil 1: Hastalarda Ekzondaki Varyantların Dağılımı

Üst kısımda yer alan varyantlar **missense**, alt kısımda bulunanlar ise **fonksiyon kaybına neden olan** varyantlardır. **Kırmızı ile işaretlenen** varyantlar, **yeni tanımlanan** mutasyonlar olarak dikkat çekmektedir.

Bulgular/Takip

- Hastaların son değerlendirme yapıldığı yaşı medyan değeri 80 ay (62,144 ay) idi.
- 12 hastanın (%57) ailesinde malignite gelişmişti.

Takipte	n/%
Endokrinolojik bozukluk	3 (14,2)
Epilepsi	1 (4,8)
Trakeostomi	1 (4,8)
Gastrostomi	1 (4,8)
Exitus	2 (9,5)

Bulgular

- Varyantları, missense ve LoF olarak iki grupta incelediğimizde klinik, görüntüleme ve laboratuvar özelliklerinde fark saptanmadı.

Bulgular

Klinik Özellikler	Missense Varyant (n=8)	LoF Varyant (n=12)	<i>p</i> değeri
Başlangıç yaşı (ay)	33 (21-39)	19 (15,25-37,75)	0,074
Son değerlendirme (ay)	82 (46,5-187,5)	74,5 (60,5-112,5)	0,678
Serebellar atrofi	5 (62,5)	6 (50)	0,670
Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları	5 (62,5)	10 (83)	0,347
Exitus	2 (25)	-	-
Ailede malignite gelişmesi	4 (50)	8 (67)	0,648

Tartışma

- Çalışmadaki bulgularımız literatürdeki klasik erken çocukluk çağı A-T vakaları ile benzer özellikler taşımaktaydı.
- Ancak cilt bulguları (telanjiektazi) literatürdekinden farklı olarak ataksiden daha yüksek oranda saptanmıştı (4). Bir hastada serebellar ataksi olmadan telanjiektazi gelişmişti.

Tartışma

- Bunun dışında mikrosefali, A-T'de atipik bir bulgu olmasına rağmen (7) hastalarımızın üçte birinde mevcuttu.
- *ATM* genindeki mutasyonların kansere yol açtığı bilinmektedir (8), bu nedenle sorguladığımızda ailede kanser öyküsü hastaların yarısından çoğunda mevcuttu.

Tartışma

- Vaka serimizde konuşma bozukluğu ve okülomotor apraksi gibi genel gözden kaçabilecek semptomların yüksek oranda görülmesi de bu iki bulguya da dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.
- Biyokimyasal tetkikler hastaların neredeyse tamamında hastalığın özelliklerini göstermişti. (Ig düşüklüğü, AFP yüksekliği)

Kısıtlılıklar

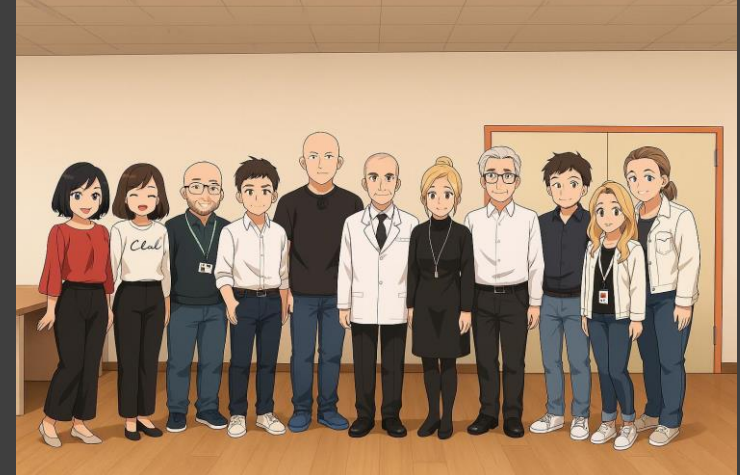
- Çalışmamızın retrospektif ve hasta örnekleminin küçük olmasının sınırlılık olarak belirtilmesi gerekmektedir.
- Ayrıca sonraki çalışmalarda varyantların değerlendirilmesinde fonksiyonel testlerin kullanılması ile domain'ler arasında klinik çeşitliliğin araştırılabileceğini vurgulamak istedik.

Sonuç

- Telenjiektazi ve erken başlangıçlı serebellar ataksi vakalarında, A-T'nin moleküler testlerle doğrulanması gerekmektedir.
- Bu nadir hastalığa yönelik farkındalığın artırılması, daha geniş hasta gruplarının incelenmesini sağlayarak varyantların karakterizasyonunu ve hastalığın prevalansının belirlenmesini kolaylaştıracaktır.

Kaynaklar

1. Veenhuis S, Van Os N, Weemaes C. Ataxia-Telangiectasia Summary Clinical characteristics. 1999
2. McKinnon PJ. ATM and the molecular pathogenesis of ataxia telangiectasia. Vol. 7, Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2012. p. 303–21.
3. Collyer J, Rajan DS. Ataxia telangiectasia. Seminars in Pediatric Neurology. W.B. Saunders; 2024
4. Das, S., Thomas, M., Yoganathan, S., et al (2023). Exploration of clinical and genetic findings in Ataxia-Telangiectasia (AT) patients from the Indian subcontinent. *European journal of medical genetics*, 66(6), 104766.
5. Koenig, Mary Kay, et al. "Long-term safety of dexamethasone sodium phosphate encapsulated in autologous erythrocytes in pediatric patients with ataxia telangiectasia." *Frontiers in Neurology* 15 (2025): 1526914.
6. Kim, J., Woo, S., de Gusmao, C.M. *et al.* A framework for individualized splice-switching oligonucleotide therapy. *Nature* **619**, 828–836 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06277-0>
7. Veenhuis S, van Os N, Weemaes C, et al. Ataxia-Telangiectasia. 1999 Mar 19 [Updated 2023 Oct 5]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
8. Choi, M., Kipps, T., & Kurzrock, R. (2016). ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications. *Molecular cancer therapeutics*, 15(8), 1781–1791. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0945>



TEŞEKKÜRLER