

گزارش سه مورد از سندرم آتاکسی - تانژکتازی در یک خانواده

جواد غفاری^۱ناهید سخائی^۲فرزاد مسیحا^۳

چکیده

سندرم آتاکسی - تانژکتازی یک بیماری نادر اتوزوم مغلوب است که با علائمی چون با نقص ایمنی توام ، آتاکسی مخچه ای پیشرونده ، تانژکتازی جلدی - چشمی ، آپراکسی چشمی - حرکتی ، اختلال تکلم و عفونتهای سیستم تنفسی همراه می باشد. ما سه مورد از اعضا یک خانواده که دارای علائم کلاسیک این سندرم بوده اند را گزارش کرده ایم . فرزند دوم خانواده به علت عفونت شدید تنفسی در سن ۱۳ سالگی فوت کرده است اما فرزند سوم و چهارم مبتلا هم اکنون در قید حیات می باشند . فرزند اول خانواده دختر و سالم می باشد .

واژه های کلیدی : آتاکسی ، تانژکتازی ، نقص ایمنی

مقدمه

میشد (11q22.23). و باعث صدمات و عدم ترمیم DNA در سلولهای این بیماران می گردد(۴). بیش از ۴۰۰ نوع موتاسیون وجود دارد (۵،۶). شیوع بیماری بین ۱/۴۰۰۰۰ تا ۱/۳۰۰۰۰۰ متفاوت است(۷،۸). آتاکسی علامت اولیه و کلاسیک بیماری است که از هنگام راه رفتن شروع می شود، بتدریج پیشرفت کرده و در سنین ۱۵-۱۰ سالگی بیمار زمین گیر و نیازمند صندلی چرخدار می شود(۳،۲). تکلم کند و آهسته (شمرده شمرده صحبت کردن) از سنین ۵-۴ سالگی شروع و بتدریج با افزایش سن شدیدتر و بارزتر میشود. آپراکسی چشم یعنی تاخیر حرکت چشم نسبت به حرکت سر در یک جهت تقریباً در همه بیماران روی می دهد. در یک سوم موارد نقص ایمنی شدید است و یک سوم موارد نقص ایمنی متوسط و در یک سوم دیگر نقص ایمنی خفیف است(۹).

آتاکسی - تانژکتازی (AT) یک بیماری با توارث اتوزوم مغلوب و درگیری چند سیستمی است . وجوه مشخصه آن شامل دژنراسیون عصبی پیشرونده (اساساً کورتکس مخچه را درگیر می کند) ، تانژکتازی چشمی - جلدی (به طور عمده قسمت بولبار چشم ، پوست سر و گردن درگیر می شود) ، نقص ایمنی سلولی و هومورال ، استعداد به بدخیمی (عمدتاً با منشا لنفوتیکولار) ، اختلال رشد ، افزایش سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین (AFP) و آنتی ژن کارسینو امبریو نیک (CEA) ، ناپایداری ژنومی با شکنندگی کروموزومی و ترانس لوکاسیون یا جابجایی بین کروموزومی ، افزایش استعداد به اشعه های یونیزان ، آپراکسی چشمی - حرکتی و تکلم کند و آهسته می باشد (۱،۲،۳). علت این سندرم موتاسیون در ژن ATM که پروتئین کیناز ATM را کد گذاری میکند

Email: javadney@yahoo.com

مؤلف مسئول: دکتر جواد غفاری: ساری، بلوار پاسداران، مرکز آموزش درمانی بوعلی سینا

۱. فوق تخصص آلرژی و نقضهای ایمنی اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. متخصص آسیب شناسی تشریحی و بالینی

۳. دستیار اطفال دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۷/۲/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۶/۳۰ تاریخ تصویب: ۸۷/۹/۱۳

یکی دیگر از بیماری‌ها سندرم بلوم است و جوه مشخصه آن نارسایی مغز استخوان (پان‌سیتوپنی)، قد کوتاه و چهره خاص (bird-bike face) می‌باشد استعداد ابتلا به سرطان در ناقلین AT بیشتر است بخصوص در خانم‌های ناقل که سرطان پستان در آنها شایعتر است (۱۳).

درمان بیماران مبتلا به AT پیشگیری از عفونت‌ها، درمان بدخیمی و اقدامات حمایتی دیگر مانند فیزیوتراپی، گفتار درمانی و رفتار درمانی می‌باشد.

در این مقاله مرور کوتاه، ما سه مورد سندرم AT از یک خانواده را که دارای علائم کلاسیک و یافته‌های آزمایشگاهی تایید کننده بودند را معرفی می‌کنیم. هدف، ارائه یکی از بیماری‌های نقص ایمنی، شناخت و آگاهی بیشتر نسبت به آن و در نهایت تشخیص و درمان زودتر می‌باشد.

معرفی بیماران

بیمار اول

کودک ۱۳ ساله، فرزند دوم خانواده که از حدود ۲ سالگی دچار اختلال در راه رفتن (آتاکسی) و در حدود ۴ سالگی دچار تلائزکتازی چشمی شده بود. در همان زمان به عفونت‌های ریوی (سرفه مکرر و پنومونی) به همراه درگیری سینوس (سینوزیت) نیز مبتلا شد. به دلیل پنومونی مکرر چندین بار بستری شد. به گفته والدین، بیمار دچار اختلال تکلم و آپراکسی چشم نیز بود. هیپوپیگمانتاسیون صورت را نیز در کودکی ذکر می‌کنند. این بیمار در سن ۱۳ سالگی به علت عفونت شدید ریوی فوت کرده است و تصاویری از او در دسترس نیست. نتیجه آزمایشات در جدول شماره یک آمده است.

تلائزکتازی که اغلب در قسمت بولبار چشم و پوست سر و گردن روی می‌دهد دومین علامت کلاسیک بیماری می‌باشد و بعد از آتاکسی بوجود می‌آید. اغلب بیماران ضریب هوشی مناسب دارند و مواردی از کاهش آن (اغلب خفیف) گزارش شده است. طول عمر بیماران متفاوت است و گاهی اوقات حتی به دهه ششم زندگی می‌رسند. سه علت عمده مرگ و میر در آنها بدخیمی، عفونت و نارسایی ریوی غیر اختصاصی می‌باشند. چون مواردی از بدخیمی قبل از علائم عصبی روی داده است، توصیه می‌شود در هر کودکی با بدخیمی، سندرم AT ارزیابی شود (۳، ۵). افزایش AFP در بیش از ۹۵ درصد موارد، افزایش آنتی ژن کارسینوما برینوزیک (CEA) و جابجایی بین کروموزمی بویژه بین کروموزم‌های ۱۴، ۷ و افزایش شکنندگی کروموزمی در این بیماران روی می‌دهد (۷). سلول‌های T و B اصولاً نرمالند ولی نسبت CD4 به CD8 به علت کاهش CD4 کاهش می‌یابد. سطح IgE در ۸۵ درصد، IgG2 در ۸۰ درصد و IgA در ۶۰ درصد موارد کاهش می‌یابد ولی سطح IgM متغیر بوده و حتی گاهی افزایش می‌یابد (۳). نقص در پروتئین آتاکسی تلائزکتازی (ATM) در بیش از ۹۵ درصد موارد وجود دارد تشخیص قطعی بیماری با تعیین موتاسیون امکان پذیر است (۸، ۱۰).

یک سوم بیماران دچار بدخیمی می‌شوند در اغلب موارد لنفوم یا لوسمی مطرح است (۷، ۱۰). تومورهای غیر لنفوئیدی مثل معده، پستان، تخمدان، کبد، رحم و ملانوما نیز مشاهده می‌شود (۱۱). از بیماریهای دیگر این گروه که با اختلال در ترمیم DNA همراه هستند می‌توان به سندرم شبیه آتاکسی تلائزکتازی (موتاسیون در MRE11) و سندرم نگمگن که در آن تلائزکتازی دیده نمی‌شود و سطح AFP نرمال است اشاره کرد (۱۲).

بیمار دوم

شروع شده است. سرفه های تک تک و خفیف دارد (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲: پسر ۶ ساله با تلائنکتازی نسبتاً واضح و لکه های هیپوپیگمانته در صورت

اکنون وزن او ۲۰ کیلوگرم است. سابقه بستری نداشته است و اختلال تکلم واضح ندارد و آپراکسی چشمی بسیار خفیف است ولی هیپوپیگمانتاسیون پوستی در ناحیه صورت دیده می شود. نتیجه آزمایشات او در جدول شماره ۱ آمده است.

لازم به ذکر است که فرزند اول خانواده، دختر ۱۵ ساله و کاملاً سالم است و هیچگونه مشکلی در او دیده نشده است. کلیه آزمایشات او نیز نرمال است (جدول شماره ۱)، (تصویر شماره ۳).



تصویر شماره ۳: دختر ۱۵ ساله سالم

پدر و مادر کودکان نسبت فامیلی دور دارند. آنها مشکل خاصی را ذکر نمی کنند و به ظاهر سالم می باشند. آزمایشات والدین نیز در جدول شماره ۱ آمده است.

دختر ۱۰ ساله، فرزند سوم خانواده که از ۱/۵ سالگی دچار اختلال تعادل و راه رفتن شده است بطوریکه اکنون کودک بدون کمک قادر به راه رفتن نیست و نیاز به صندلی چرخدار دارد. تلائنکتازی در ناحیه بولبار چشم مشاهده می شود که شروع آن از ۳/۵ سالگی بوده است. کودک مکرر سرفه میکند. ترشحات بینی و پشت حلق دارد که بیانگر سینوزیت مزمن او می باشد. درگیری ریوی عمده و سابقه بستری ندارد اما آنتی بیوتیک های مکرر به صورت سرپای دریافت کرده است. سابقه ابتلا به آبله مرغان را ذکر می کند. کودک همچنین دارای آپراکسی چشمی، اختلال در تکلم (آهسته)، هیپوپیگمانتاسیون صورت و نیستاگموس می باشد. نتیجه آزمایشات در جدول شماره یک آمده است. (تصویر شماره ۱)



تصویر شماره ۱: دختر ۱۰ ساله با تلائنکتازی واضح، انحراف چشم ناشی از نیستاگموس و لکه های هیپوپیگمانته در صورت

بیمار سوم

پسر ۶ ساله فرزند چهارم و آخر خانواده که از سن ۳ سالگی بطور خفیف دچار اختلال در تعادل و راه رفتن شده است، هم اکنون خود به راحتی قادر به راه رفتن است اما آتاکسی به وضوح دیده می شود. تلائنکتازی چشمی (بولبار) دو طرفه دارد که از حدود یکسال قبل

جدول شماره ۱: آزمایشات افراد بیمار و سالم خانواده

نوع آزمایش	بیمار اول	بیمار دوم	بیمار سوم	فرزند سالم	پدر	مادر
میزان هموگلوبین	۹/۷	۱۰/۳	۹/۴	۱۲/۱	۱۴/۲	۱۱/۳
میزان هماتوکریت	۲۸/۳	۳۰/۳	۲۷/۸	۳۲/۲	۳۹/۶	۳۲
تعداد پلاکت	۳۷۰۰۰	۴۱۷۰۰۰	۳۵۰۰۰۰	۲۶۶۰۰۰	۲۶۰۰۰۰	۳۱۱۰۰۰
تیتراستریتولیزین (ASO) Iu/u	۱۵۵	۱۴۱	۱۶۶	۱۵۶	انجام	انجام
ایمونوگلوبولین A *	۱۲	۱۴	۱۶	۲۱۰	۱۵۳	۱۹۹
ایمونوگلوبولین M	۷۴	۸۶	۵۶	۱۷۹	۳۹	۳۱۶
ایمونوگلوبولین E	۱۹۷	۱۶۱/۹	۲/۹	۴۰۰	۴۰۰	۲۵۶/۲
ایمونوگلوبولین G	۱۳۵۰	۱۳۷۳	۱۰۶۶	۱۳۷۹	۱۴۷۸	۱۶۸۶
ایمونوگلوبولین IgG 1	۴۷۰	۸۲۳/۴	۲۹۱/۵	۵۶۷/۵	۶۲۵/۷	۷۸۰
ایمونوگلوبولین IgG 2	۷۶/۲	۷۹/۲۱	۷۹/۲۱	۳۸۱/۵	۳۵۷	۳۵۰
ایمونوگلوبولین IgG 3	۳۹/۲	۴۶/۳۸	۳۵/۲۹	۱۲۱/۸	۱۲۲	۱۲۵
ایمونوگلوبولین IgG 4	۵/۶	۵/۲۵	۵/۲۵	۲۱/۰۶	۳۵	۳۶
آلفا فتو پروتئین Iu/u	۳۸۰	۴۰۰	۲۲۴/۷	۱/۰۸	۱/۴۶	۱/۳۹
MVC یا متوسط حجم گلبولهای قرمز	۶۵/۲	۶۸/۳	۶۶/۵	۷۶/۱	۷۱/۳	۷۶/۲
MCHC یا متوسط مقدار هموگلوبولین گلبول قرمز	۳۳/۲	۳۴/۱	۳۴	۳۶/۴	۳۵/۸	۳۵/۳
NBT یا تست نیتروبلو ترازولیوم	۹۴	۹۳	۹۲	۹۵	۹۳	۹۴

* واحد ایمونوگلوبولین ها بر حسب میلی گرم در دسی لیتر می باشد

بحث

سیلبا و هنر اولین بار سندرم AT را در سال ۱۹۲۶ گزارش کرده اند (۱۴). آنها کره آتوز پیشرونده و تلائزکتازی چشمی را در یک خانواده مشاهده کردند و ۱۵ سال بعد لوئیزوبار آتاکسی پیشرونده مخچه ای و تلائزکتازی چشمی - جلدی را شرح دادند (۱۵) که بعدها نام سندرم لوئیز- بار به سندرم AT اختصاص داده شده است.

همانطور که ملاحظه فرمودید تمام بیماران مورد بررسی از یک خانواده بودند که چنین موردی کمتر گزارش شده است (۱۴) و همگی دارای علائم بالینی کلاسیک سندرم AT یعنی آتاکسی مخچه ای پیشرونده به همراه سایر علائم عصبی، تلائزکتازی چشمی بولبار دو طرفه، عفونتهای سینوس - ریه (با شدت متفاوت)، نقص های ایمنی به همراه افزایش واضح و آشکار AFP می باشند. علائم فوق در فرزند اول (سالم) و پدر و مادر خانواده اصلا دیده نشده است.

آپراکسی چشمی - حرکتی تقریباً در همه بیماران دیده می شود و همچنین دیس آرتری با تکلم آهسته و کند که معمولاً در اغلب بیماران پس از گذشت ۵-۴ سال مشاهده می شود (۱،۳،۹،۱۳) در بیماران اول و دوم ماکه سن بالاتری داشتند این علائم آشکار و واضح بوده است اما در بیمار سوم به دلیل سن پایین تر به شکل خفیف تری بروز کرده است و احتمال زیاد در سنین بالاتر وی نیز دارای علائم آشکار فوق می شود.

آتاکسی معمولاً درسالهای اول زندگی با راه افتادن کودک شروع می شود (۱،۲،۳) در بیماران ما نیز تقریباً همگی بین ۳-۱ سالگی دچار مشکل شدند. از آنجا که در این سنین کودکان هنوز استحکام لازم در راه رفتن ندارند اغلب خانواده ها، این اختلال تعادل و راه رفتن را به حساب سن کم آنها گذاشته و در نتیجه دیرتر به پزشک مراجعه میکنند و به همین خاطر تشخیص در آنها با تاخیر صورت می گیرد. آتاکسی حالت پیشرونده دارد

بطوریکه در مورد اول و دوم بیماران ما وضع به همین گونه بوده است و مورد سوم احتمالاً در آینده پیشرفت کرده و به حالت آنها در خواهد آمد و اصولاً در دهه دوم زندگی نیاز به صندلی چرخدار خواهند داشت (۱۶). از دیگر علائم کلاسیک بیماری تلائزکتازی است که در همه بیماران ما وجود داشته است. تکلم آهسته و شمرده شمرده صحبت کردن نیز معمولاً در اغلب بیماران با سن بالا بوضوح دیده میشود که در بیماران اول و دوم واضح است ولی در بیمار سوم که هنوز سن بالایی ندارد آشکار نیست. آپراکسی اوکولوموتور نیز در سنین بالاتر از ۸-۷ سال دیده می شود که بطور واضح در بیمار دوم وجود دارد. در تصویر برداریها اختلالاتی مثل آتروفی مخچه و سایر قسمت‌های مغز دیده می شود که به دلیل عدم همکاری و مسائل مالی در بیماران ما رادیوگرافی انجام نشد. البته مواردی از AT گزارش شده که افراد در سنین بالا قادر به انجام اعمال خود بوده اند و بیماری در آنها شدت کمتری داشت (۱۷). ضریب هوشی در اغلب بیماران نرمال است و ممکن است در کمتر از ۱۰ درصد موارد کاهش یابد. البته ضریب هوشی در بیماران ما ثبت نشد. در مقابل بیماران با سندرم نگمگن، ضریب هوشی شدیداً مختل است که وجه مشخصه بیماری می باشد یکی دیگر از ویژگی های این سندرم میکروسفالی است که در بیماران مبتلا به AT دیده نمی شود (۱۲). به نظر می رسد بیماران ما نیز از ضریب هوشی کمتری برخوردارند اینکه به بیماری آنها مربوط می شود و یا مسائل ژنتیکی مطرح است نمی دانیم.

تلائزکتازی که از وجوه مشخصه AT است و بین سنین ۳-۶ سالگی آشکار می شود (۱۷) در بین تمام بیماران ما بعد از سن ۳ سالگی بروز کرده است و بعد از گذشت چند سال کاملاً واضح و آشکار شد. تلائزکتازی در سندرم مشابه به AT و نگمگن دیده نمی شود (۱۲).

تست غربالگری رایج AT افزایش AFP است (۱۸) که در بیش از ۹۵ درصد موارد افزایش پیدا می کند (۶). در تمام بیماران ما این افزایش قابل ملاحظه دیده شد. اما در سایر اعضا خانواده سطح آن در حد نرمال بود. بنابراین افزایش ۱۰۰ درصدی AFP در بیماران وجود دارد. افزایش سطح AFP در سندرم مشابه AT و نگمگن که از تشخیصهای افتراقی AT است، دیده نمی شود. سطح آنتی ژن (CEA) کارسینوما رسیونیک نیز در این بیماران افزایش می یابد البته این آزمایش در بیماران انجام نشد.

نقص ایمنی با درجات مختلف تقریباً در تمام بیماران وجود دارد که سبب افزایش عفونت بخصوص در سیستم های ریوی و سینوس می شود (۹). بیمار اول عفونت شدید ریوی و مکرر داشت که نهایتاً در سن ۱۳ سالگی به علت پنومونی شدید منجر به فوت وی شده است. اما بیماران دوم و سوم مبتلا به سرفه بودند و عفونت واضح به شکل پنومونی وجود نداشته است و سابقه بستری نیز نداشتند. در معاینات نیز ترشحات پشت حلق که بیانگر وجود سینوزیت است در آنها مشاهده شد. در سایر نقاط بدن نیز عفونتی دیده نشد. بیشترین نقص در سطح IGA وجود دارد (۸۰ درصد) که در تمام بیماران ما (۱۰۰ درصد) این کاهش دیده شد. در غالب موارد کاهش سطح سبب کلاسهای IgG 2 همراه با سطح نرمال IgG دیده می شود. که در تمام بیماران ما نیز، سطح تمام سبب کلاسهای G2, G3, G4 کاهش داشته است. ولی سطح IgG 1 در حد نرمال بوده است و مقایسه آن با افراد سالم خانواده این مطالب را بیان می کند. همانند سایر بررسی ها سطح IGM در بیماران ما نرمال بوده است. بر خلاف مطالعات گذشته که سطح IgE در بیش از ۸۵ درصد موارد کاهش می یابد در تمام بیماران ما سطح IgE افزایش یافته است (۲۰، ۱۹). همچنین در سایر اعضا سالم خانواده نیز سطح IgE افزایش داشته است. به نظر می رسد که یک زمینه اتوپی در این خانواده وجود دارد و این بیماران

در ۲۰-۱۵ درصد با موفقیت همراه می‌باشد. به علت بزرگ بودن ناحیه ژنی این سندرم، تاکنون تلاش برای ژن درمانی، با نتایج خوبی همراه نبوده است. در حال حاضر اقدامات حمایتی برای این بیماران شامل دریافت آنتی بیوتیک به صورت پروفیلاکسی و در موارد عفونت، درمان جدی آن می باشد. گفتار درمانی، فیزیوتراپی و بازتوانی از اقدامات دیگری است که در این بیماران صورت می گیرد. بعضی از آنها برای بیماران ما در حال حاضر انجام می پذیرد.

سندرم AT یک بیماری با نقص ایمنی توام است که با علائم عصبی (آتاکسی) شروع و بتدریج پیشرفت می کند و سایر علائم همراه بیماری تلانژکتازی، آپراکسی چشمی- حرکتی، اختلال تکلم و عفونتهای سینوس-ریه می باشد. بنابراین توجه و حضور ذهن همکاران می تواند به تشخیص زود هنگام این سندرم کمک کند و همچنین با انجام اقدامات حمایتی و پیشگیرانه از جمله مصرف آنتی بیوتیک به صورت پروفیلاکسی و فیزیوتراپی می توان از عفونت های جدی و زمین گیر شدن بیماران جلوگیری کرد. این اقدامات در نهایت سبب بهبود کیفیت زندگی و افزایش طول عمر آنها می شود. امید است با بررسی های بیشتر بتوان با BMT یا ژن درمانی گام اساسی را در درمان آنها برداشت.

می توانند در موارد آتوپی علی‌رغم نقص تولید ایمونوگلوبولین، قادر به افزایش بعضی از آنها باشند.

عملکرد نوتروفیل در اکثر بیماران نرمال می باشد (۲۰) در تمام بیماران و افراد سالم خانواده تست NBT نرمال بود. از علل مرگ و میر در این بیماران می توان به عفونت ها در راس عوامل (مشابه مورد اول) بدخیمی و یا ترکیبی از هر دو عامل اشاره کرد (۲۱). یکی دیگر از ویژگی های این سندرم اختلال در ترمیم DNA و شکنندگی کروموزومی به همراه جابجایی بین کروموزومی (عمدتا بین ۷ و ۱۴) است (۷) به دلیل عدم وجود امکانات این تست در بیماران ما انجام نشد. البته افزایش استعداد به اشعه یونیزان نیز در این بیماران وجود دارد، به همین دلیل باید از گرفتن گرافی های متعدد (به هر دلیلی) خودداری کرد مگر در شرایط استثنایی و خاص که سرنوشت بیمار به آن وابسته است. آنمی هیپوکروم میکروسیت در بیماران ما وجود داشته است که در سایر اعضا دیده نشده است که این مساله احتمالا به علت سیر مزمن بیماری می باشد اما ممکن است ناشی از مسائل ژنتیکی باشد که همراه بیماری AT دیده می شود.

در اغلب موارد به علت شناخت ناکافی گروه پزشکی و همچنین به خاطر توالی بروز علائم، بیماری با تاخیر تشخیص داده می شود. درمان خاصی برای این بیماران وجود ندارد. تنها درمان شفا بخش برای آنها پیوند مغز استخوان (BMT) می باشد که متاسفانه فقط

References

1. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia an evolving phenotype. DNA Repair 2004;3:1187-1196.
2. San Martin BR, Chen HT, Nussenzweig A, Nussenzweig MC. ATM is required for effective recombination between immunoglobulin switch regions. J Exp Med 2004;200:1103-1110.
3. Gatti RA, Ataxia-telangiectasia, in Vogelstein B, Kinzler KW(eds). the genetic basis of human cancer. New York: McGraw;Hill 2002 pp.239-266.
4. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, et al. A single ataxia-telangiectasia gen with aproduct similar to PI-3 Kinase. Science 1995;268:1749-1753.

5. Telatar M, Wang Z, Udar N, Liang T, Bernatowska-Matuszkiewicz E, Lavin M, et al. Ataxia-telangiectasia. Mutation in ATM cDNA detected by protein truncation screen. *Am J Hum Genet* 1996;59:40-44.
6. Lavin MF, Concannon P, Gatti RA. Eighth international workshop on Ataxia-telangiectasia (ATW8). *Cancer Res* 1999;59:3845-3849.
7. Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, Christensen JR, Lederman HM. Consequences of delayed diagnosis of Ataxia-telangiectasia. *Pediatrics* 1998;102:98-100.
8. Taylor AM, Byrd PJ, McConville CM, Thacker S. Genetic and cellular features of Ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1994;65:65-70.
9. Woods CG, Taylor AMR. Ataxia-telangiectasia in the British Isles. The clinical and laboratory features of 70 affected individuals. *Q J Med* 1992;289:169-179.
10. Gilad S, Chessa L, Khosravi R. Genotype-phenotype relationships in Ataxia-telangiectasia and variants. *Am J Hum Genet* 1998;62:551-561.
11. Murphy RC, Berdon WE, Ruzal-Shapiro C. Malignancies in pediatric patients with Ataxia-telangiectasia. *Pediatr Radiol* 1999;29:225-230.
12. Hill JA, Weemeas C, Van den Heuvel IP. International NBS Study Group: Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000;82:400-406.
13. Easton DF. Cancer risk in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1994;66: S177-182.
14. Syllaba L, Henner K. Contribution a l'indépendance de l'athetose double idiopathique et congenitale (in French). *Rev Neurol* 1926;1:541-562.
15. Louise-Bar D. Sur syndrome progressif comprenant des telangiectasies capillaires cutanees et conjonctivales symetriques, a disposition naevoide et de troubles cerebelleux (In French) *confin. Neurol* 1941;4:32-42.
16. Perlman S, Becker-catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10:173-182.
17. Crawford T O, Mandir A S, Lefton-Greif M A, Goodman S N, Goodman B K, Sengul H, et al. Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia. *Neurology* 2000;54:1505-1512.
18. Waldman TA, McInter KR. Serum-alpha-fetoprotein levels in patient with ataxia-telangiectasia. *Lancet* 1972;2:1112-1115.
19. Matumoto S, Sakama Y, Kajji N, Okano M, Ishizaka A, Ariga T. Ataxia-telangiectasia and characterization of its immunological disorder. *No TO Hattatsu* 1990;22(2):103-111.
20. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in Ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004;144:505-511.
21. Cavaciuti E, Laugé A, Janin N, Ossian K, Hall J, Stoppa-Lyonnet D, et al. Cancer risk according to type and location of ATM mutation in Ataxia-telangiectasia families. *Chromosomes Cancer* 2005;42:1-9.