

Ataksi Telenjiektazi: Olgu Sunumu

Metin Uysalol, Nurşah Eker, Ahmet İncioğlu, Ezgi Paslı

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi III. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Ataksi telenjiektazi: Olgu sunumu

Ataksi-telenjiektazi; ilerleyici serebellar ataksi, okülokutanöz telenjiektaziler, humoral ve hücrel immün yetmezliğe bağlı tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterize, nadir görülen ve otozomal resesif geçişli, bir multisistem hastalıdır. Sıklığı 1-3/40.000-100.000 arasında bildirilmiştir. Olgumuz olan 6 yaşında kız hasta sık tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve dengesizlik nedeni ile hastanemize başvurmuş ve ataksi-telenjiektazi (AT) tanısı almıştı. Bu makalede bir olgu nedeniyle, ilgili literatür gözden geçirilerek nadir görülen bir hastalık olan AT'yi klinik ve patolojik özellikleri ile tartıştık.

Anahtar kelimeler: Ataksi-telenjiektazi, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, ayırıcı tanı

ABSTRACT

Ataxia-telengiectasia: A case report

Ataxia-telengiectasia (AT) is a rare multisystemic autosomal-recessive disease characterized with oculocutaneous telengiectasies, recurrent sinopulmonary infections associated with humoral and cellular immune deficiencies, increased sensitivity to ionizing radiation and susceptibility to malignancies. Prevalence of the disease is known to be 1-3/40000- 100.000.

Our case is a 6 years old female patient who was admitted to our hospital with recurrent sinopulmoner infections and imbalanced walking. She is diagnosed as ataxia telengiectasia. In this article we reviewed the literature and discussed AT with clinic and pathologic properties which are rarely seen.

Key words: Ataxia telengiectasia, recurrent sinopulmoner infections, differential diagnosis.

Bakırköy Tıp Dergisi 2007;3:73-77

GİRİŞ

Ataksi- telenjiektazinin ilk tanımı 1926'da Syllaba ve Henner tarafından yapılmış, bu tanım 1941'de Louis-Barr, 1957'de Sedwick ve Boder tarafından geliştirilmiş, immün sistemde görülen bozukluklar 1960'da tanıya eklenmiş ve 1988'de hastalığın geni Gatti ve arkadaşları tarafından 11q22-23 bölgesinde lokalize edilmiştir (1,2).

AT ilerleyici serebellar ataksi, patognomonik okülokutanöz telenjiektaziler, değişik derecelerde humoral ve hücrel immün yetmezliğe bağlı tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterize olan bir multisistem hastalıdır (3). AT'li hastalarda humoral ve hücrel immünitede değişik derecelerde bozukluk sonu-

cunda oluşan immün yetmezlik nedeniyle ciddi sinopulmoner enfeksiyonlar görülmektedir (4). Enfeksiyonlar en önemli ölüm nedenidir. Sık geçirilen sinopulmoner enfeksiyonlar sırasında tanı amaçlı radyografik girişimler bu hastalarda kanser gelişimi açısından önemli risk oluşturmaktadır. Maligniteye yüksek oranda yatkınlık nadir de olsa ölüm nedenidir (5).

Bu makalede sık geçirilen enfeksiyon nedeniyle tetkik amacıyla bir çok kez radyografik incelemelere maruz kalan ve antibiyotik tedavileri alan bir olgu nedeniyle, ilgili literatür gözden geçirilerek nadir görülen bir hastalık olan AT'yi klinik ve patolojik özellikleri ile tartıştık.

OLGU

Altı yaşında kız hasta ateş, öksürük, sık enfeksiyon geçirme, az konuşma ve dengesiz yürüme şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Üçüncü ayda başını tutan, 6. ayda desteksiz oturan, 18. ayda yürümeye başlayan hastanın 2 yaş civarında yürümesinde hafif bir dengesizliği başlamış, bu durum daha sonra giderek artmış. Ön ikinci ayda

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Metin Uysalol
Şişli Etfal EAH, III. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul
Telefon / Phone: +90-212-231-2209/1199

Elektronik posta adresi / E-mail address: uysalol@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 18 Şubat 2007 / February 18, 2007

Kabul tarihi / Date of acceptance: 29 Nisan 2007 / April 29, 2007

tek kelimeleri söylerken, 24. ayda cümle kurmaya başlamış fakat son 2 yıldır konuşmasında yavaşlama ve azalma fark edilmiş. Şu anki okul başarısının kötü olduğu, ellerde titreme başladığından yazı yazamadığı ifade edildi. Öyküde ilaç kullanımı, travma yoktu. Anne baba arasında akraba evliliği yoktu. Ailede ve kardeşleri arasında benzer şikayetleri olan bulunmuyordu. İki yaşından beri sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve bu nedenle sürekli radyolojik tetkiklerin yapıldığı ve antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi.

Muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, koopere fakat apatik görünüm mevcuttu. Sendeleyerek yürüyordu. Orofarenks hiperemik ve postnazal pürülan akıntısı vardı. Solunum sesleri kaba ve sekresyon ralleri mevcuttu. Organomegalisi yoktu. Kalp tepe atımı 92/dk idi, ek ses, üfürüm yoktu. Konjonktiviti nedeni ile tedavi alan hastanın tedaviye rağmen gerilemeyen bilateral konjonktival hiperemisi telenjektazi lehine değerlendirildi (Resim 1,2). Nörolojik muayenesinde apatik görünüm dikkat çekiciydi. Denge kusuru, iki taraflı yürüme



Resim 1: AT'de sağ gözün sklerasında telenjektazi



Resim 2: AT'de sol göz sklerasında telenjektazi

ataksisi, iki taraflı dismetri ve disdiadokokinezi vardı. Önceleri hiç konuşmayan hastanın konuşma içeriğinin azalmış olduğu saptandı, daha sonra az ve dizartik bir konuşma gözlemlendi. Romberg testi pozitif. Her iki elinde intansiyonel tremor saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar bulgularında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi, elektrolit bozukluğu yoktu. CRP 0.7 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 19 mm/saat idi. Ensefaliti ekarte etmek için yapılan lomber ponksiyonunda beyin omurilik sıvısı biyokimyası normal sınırlarda ve 2 hücresi vardı. İmmünolojik değerlendirmede IgA 4 mg/dl (34-105 mg dl), IgM 302 mg/dl (31-79 mg/dl), IgG 1221 mg/dl (698-1560 mg/dl), IgG2 9 mg/dl (100-481 mg/dl) saptandı. AFP düzeyi 493 ng/ml (0-7 ng/ml) idi. Elektroensefalogram (EEG) ve elektromiyelografi (EMG)'de patolojik bulguya rastlanmadı. PPD 0 mm idi. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. CK 72 U/L (26-140 U/L), Cu 125 mg/dl (70-140 mg/dl), seruloplazmin 32,1 mg/dl (20-60 mg/dl) olup normal sınırlarda idi. Malignite riski açısından yapılan periferik yayma ve kemik iliğinde patoloji saptanmadı. PA akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon belirlendi. Batın ultrasonografisi normaldi. Kraniyal bilgisayarlı tomografisinde bilateral maksiller ve etmoid sinüzit saptandı, patolojik kontrast madde tutulumu yoktu. Kraniyal manyetik rezonans incelemesinde pansinüzit ve bilateral mastoidit dışında bir özellik yoktu. İlerleyen akciğer bulguları nedeni ile çekilen yüksek rezolüsyonlu göğüs tomografisinde (HRCT) sol inferior linguler segmentte plevraya uzanan hafif sekel fibrokistik değişiklikler dışında bir özellik yoktu.

Vakamızda sık alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, dengesizlik nedeniyle yürüyememe, konuşmama gibi şikayetlerinin olması ve muayene bulgularında ataksik yürüyüş, bilateral bulber konjonktivalarda telenjektazi saptanması ile öncelikle AT tanısını düşünüldü. IgA, IgG2 düşüklüğü ile beliren immün yetersizlik varlığı, yüksek alfa-fetoprotein düzeyi bu tanıyı desteklemede yardımcı oldu. AT tanısı klinik olarak şüphelendikten sonra tamamına yakınında görülen serum AFP düzey yüksekliği, hastaların %80'inde görülen Ig A, E, G düzey düşüklüğü gibi laboratuvar bulguları ile olmaktadır. Ancak biz vakamızda bunu gerçekleştiremedik. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü olan hastamıza akciğer, sinüs enfeksiyonlarının tedavileri verildi ve İVIG uygulandı. Tedavi sonrasında hastaya trimetoprim-sulfo metaksazol profilaksisi başlandı. Malignite ve sinopulmo-

ner enfeksiyon açısından yakın klinik takibi halen yan dal polikliniklerimiz tarafından devam etmektedir.

TARTIŞMA

AT genellikle erken çocukluk döneminde başlayan ilerleyici serebellar ataksi, okülökütanöz telenjektazi, mental retardasyon, kutanöz bulgular (hipertrikoz, vitiligo seboreik dermatit, akantozis nigrigans), bozulmuş hü-moral ve hüresel immünite, IgA ve IgG2 eksikliği nedeni ile tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterize bir nöro-ektodermal dejenerasyondur. 400'ün üzerinde mutasyonu tanımlanmıştır. Otozomal resesif geçişli olup görülme sıklığı 1/40.000-100.000 dür (4).

Etyolojisi bilinmemektedir. Sorumlu mutant gen (ATM), 11. kromozomun uzun kolu (11q22-23) haritalanmış ve klonlanmış, fosfatidil inositol-3-kinaz benzeri proteinini kodlayan ve DNA onarımında önemli rolü olduğu düşünülen bir genidir. Gen ürünü daha çok nukleusta bulunan DNA'ya bağımlı bir protein kinazdır ve mitojenik sinyal, mayotik rekombinasyon ve hücre siklusü kontrolünde rol oynar. Hasta ve heterozigot taşıyıcıların hücrelerinde iyonize edici ışınlar karşı artmış duyarlılık, DNA onarımında bozukluk ve sık olarak kromozom anomalileri bulunur. DNA onarımında bozukluk olduğundan, radyasyona bağlı kromozomal kırılma ve translokasyonlara yatkınlık vardır (5).

Çocuğun "mutsuz" olarak tanımlanan karakteristik bir yüz ifadesi vardır. Şaşılık görülebilir. Aileler tarafından "beceriksizlik" olarak tanımlanan ilerleyici serebellar ataksi genelde ilk ortaya çıkan klinik bulgudur, 9-12. aylar arasında başlarsa da bu 8-9 yaşa dek gecikebilir (6). Başlangıçta ayakta dururken dengesizlik ve belli belirsiz gövde sallanması varken, sonra gövde ataksisi ve ataksik ekstremite hareketleri daha belirginleşir. Hafif mental retardasyon, bozulmuş koordinasyon, dismetri, intansiyonel tremor, okülomotor apraksi, segmental myoklonus, progresif distonisi, nistagmus gibi semptomlar hastalığın seyri sırasında görülebilir. Konuşma ilerleyici biçimde dizartrik olur (1,2). Koreoatetoz adolesan dönemde görülür. Tendon reflekslerinde depresyonla birlikte genel bir hipotoni vardır. Vakaların bir kısmında vibrasyon ve pozisyon duyusu da kaybolmuştur. EMG ve EEG genelde normaldir. Altta yatan patoloji progresif serebellar kortikal dejenerasyondur. Serebellar kortekste Purkinje hücrelerinin aşırı kaybı ve serebral korteks, bazal ganglion, beyin sapı ve spinal kordon ön boynuz nöron-

larında dejenerasyon vardır. Bizim hastamızın getiriliş nedeni dengesizlik nedeniyle yürüyememe idi. Yüzünde mutsuz bir ifade vardı. Şaşılık mevcuttu. Ailenin anlamlandıramadığı dengesizlik şikayeti incelendiğinde gövde ataksisi olarak değerlendirildi. Buna dizartri, her iki elde intansiyonel tremor ve iki taraflı dismetri eşlik ediyordu. EMG ve EEG'de patoloji saptanmadı. Kraniyal görüntüleme özellik yoktu. Defalarca kez sağlık kuruluşlarına giden hastanın ailesi iki yaşında başlayan nörolojik şikayetleri ancak bize başvurduğunda ifade etmiş o ana kadar bu bulguları "normal" olarak değerlendirilmişti. Yatışında hiç konuşmayan hastada daha sonra azalmış içeri-rikli dizartik bir konuşma başladı.

Telenjektazi ikinci major klinik bulgu olup 2 yaşından önce belirlemekle beraber 8-9 yaşlarında da çıkabilir. İlk oluşum yeri bulber konjonktivadır fakat kulak sayvanı, burun üzerinde görülürken daha az sıklıkla göz kapağı, boyun, antekubital fossada ve ekstremiteelerin ekstansör yüzlerinde de görülebilir (1,2,3). Kronik konjonktivit sonucu oluşan vasküler değişikliklerde telenjektazi ile karışabilir (5,6). Bizim olgumuzda da bilateral bulber telenjektaziler 6 ay kadar önce belirmişti. Göz hekimleri tarafından konjonktivit olarak değerlendirilmiş ve 3 kez tedavi almasına rağmen düzelme sağlanamamıştı.

Enfeksiyonlara artmış eğilim ve immün yetersizlik bir diğer majör bulgudur. AT'li hastaların aileleri çocuklarının çok sık ateşli hastalık geçirdiğini ifade ederler. Humoral ve hüresel immünitede değişik derecelerde bozukluklar olabilir. En sık görülen humoral immün yetersizlik IgA eksikliği olup %70-80 oranındadır. %80-100 oranında da IgE düşük veya yoktur. Daha düşük oranda IgG eksikliği ve özellikle IgA eksikliği olan vakaların yarısında IgG2 eksikliği eşlik eder. IgM hafif yüksek olabilir. AT'de izlenen immüngloblin değişiklikleri azalmış B hücre sayısı ile ilişkili olmayıp B hücre diferansiyasyonundaki defekte bağlıdır. B hücrelerin IgA ve IgE sentez eden plazma hücrelerine maturasyonunda intrensek bir defekt veya T helper aktivitesinde azalma sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca bu durumun azalan sentez veya hiperkatobolizmaya bağlı olabileceği de düşünülmektedir (2,6,7). Ersoy ve arkadaşlarının AT'li 160 olguyu klinik ve immunolojik özellikleri ile değerlendirdikleri çalışmada, olguların %51.3'ünde IgA eksikliği %26.6'sında IgM düzeylerinde artış saptanmıştır (7). Hüresel immünitede de bozukluklar değişken olup timustaki gelişim defektine bağlı olabilir. Hastaların üçte birinde hafif lenfositopeni vardır. T hepler/T süpresör hücre oranı azalmıştır. Sitotoksik T hücreleri azalmış, im-

matür T hücreleri artmış bulunabilir. Viral ve bakteriyel antijenlere karşı antibiyotik yanıtlarında azalmalar görülebilir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri testlerine reaksiyon alınmayabilir, çeşitli antijen ve mitojenlere lenfoproliferatif yanıtta azalma saptanabilir ve spesifik antijenlere antikor yanıtı da görülebilir. Pnömonik polisakkarit aşısına antikor yanıtı AT olgularında azalmış olarak bulunmuştur (7). CD4+/CD8+ T hücre oranı CD4+ T hücrelerin azalması nedeniyle düşebilmektedir. Çoğu çocuk enfeksiyonlara yatkın hale gelir ve tekrarlayan sinüzit, orta kulak iltihabı ve pnömoni atakları geçirir ve sonucunda kronik akciğer enfeksiyonları ve sonucunda bronşiektazi gelişebilir. Bunlar yaşamın ilk yılında ortaya çıkabileceği gibi bazen 10 yıl veya daha uzun süre enfeksiyon ortaya çıkmayabilir (6). Hastalarda viral ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilim vardır ancak fırsatçı mikroorganizmaların etken olması nadirdir (1,2). Vakamızda iki yaşından sonra başlayan, giderek yaşı ilerledikçe artan, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu anamnezi mevcuttu. Ateş, balgamlı öksürük, burun akıntısı şikayetleri hiç geçmiyordu. Bu nedenle bir çok kez tetkik amaçlı sinüs ve akciğer grafileri çekilmiş ve sık aralıklara antibiyoterapi almıştı. Olgumuzun IgA ve IgG2'si çok düşük, IgM artmış, IgG normal idi. PA AC grafisinde pnömonik infiltrasyon, HRCT'de sık geçirilen enfeksiyona bağlı olabilecek sekel fibrokistik bulgular, MR'da pansinüzit ve mastoidit mevcuttu.

AT'nin önemli karakteristik bulgularından bir diğeri, hücrelerin iyonize radyasyon ve radyometrik ajanlara gösterdikleri hipersensitivitedir. Radyasyona maruz kalan AT hücreleri normal hücrelerin yaptığı gibi DNA sentezini durduramazlar. Hücre siklusunu kontrol eden G1/S ve G2/M noktalarında defekt söz konusudur. Hücrelerde G1/S fazında duraklama ve sinyal iletimi için gerekli anahtar protein olan p53'ün stabilizasyonunun yapılamadığı saptanmıştır. Fonksiyonel bir kontrol noktasının olmayışı nedeniyle hasar görmüş hücreler S fazında durmaz ve kontrolsüz hücre çoğalmasına eğilim oluşur. AT'li olgularda sıklıkla T hücre reseptör genlerini ve Ig ağır zincir genlerini içeren spontan kromozom kırıkları görülür. Başlıca 7p14, 7q35, 14q1 1.2 ve 14q32 de olmak üzere dört lokalizasyonda kromozom kırıkları tanımlanmıştır. T hücre reseptör genleri ve immünglobulin ağır zincir genleri bu bölgelerde lokalizedir. Bu nedenle DNA rekombinasyonunda defekt, immün yetmezliği, radyasyona hipersensitiviteyi ve lenfoid maligniteleri açıklamaktadır (2,4). AT'de normal populasyona göre 1000 kat daha faz-

la artmış malignite riski vardır. Homozigot AT'li olgularda başta lösemi ve lenfoma olmak üzere %10-15 oranında malignite görülebilmektedir. Heterozigot kadınlarda da özellikle meme kanseri insidansının %20'lere dek arttığı bildirilmiştir. Malignitelerin büyük bölümünü non-Hodgkin lenfoma ve lösemi (%64), diğer solid tümörler (%26) ve Hodgkin Hastalığı (%10) oluşturur. Daha az sıklıkla mide, karaciğer, over, tükürük bezleri, ağız, meme kanserleri ataksi telanjiektazi hastaları ve heterozigot taşıyıcılarında görülür (8). Bu hastalar bazen ilk başvuru malignite belirtileri ile olmaktadır. Bizim olgumuz da tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile sık aralıklarla çekilen PA akciğer grafileri nedeni ile radyasyona maruz kalmıştı. Yüksek malignite riski nedeni ile yapılan periferik yaymasında atipik hücreye rastlanmadı. Batın USG normaldi. Meme kanseri riski açısından anneye yapılan meme USG ve mamografide patoloji saptanmadı. Yakın takip önerildi.

Alfa-fetoprotein düzeyleri olguların %95'inden fazlasında yüksek olmasına karşın normal AFP düzeylerine sahip olgular da gösterilmiştir. 2 yaş sonrasında ancak güvenilir bir tanı kriteri olmaya başlar ve bazı tümörlerin AFP düzeylerinde artışa neden olabileceği dikkate alınmalıdır (1,3). Olgumuzda da AFP düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştu.

Akut başlangıçlı ataksi yapan nedenler arasında beyin tümörleri, serebellar hemoraji, ensefalitler, postenfeksiyöz ensefalomiyelitler bulunmaktadır. Hastamızda yapılan tetkikler ve kraniyal görüntüleme patoloji saptanmaması üzerine bunlardan uzaklaşıldı. Psikoaktif ve antikonvülsan ilaç alımı sorgulandı ilaç alım öyküsü olmadığı öğrenildi. Herediter ataksi nedenlerinden Friedrich ataksisi yapılan EMG ile ekarte edildi. Wilson Hastalığının nörolojik tutulumu ayırıcı tanısı için bakılan serum bakır ve seruloplazmin düzeyi normaldi. Ataksiye neden olabilecek miyopatiler nedeni ile bakılan kreatin kinaz düzeyi normal saptandı. Ataksiye neden olup karışabilecek epileptik nöbetler açısından yapılan EEG normaldi.

Ataksi telanjiektazinin etkin bir tedavisi yoktur. Prognoz iyi değildir. Nörolojik defisitlerin tedavisi semptomlara yöneliktir. Vakaların başlıca ölüm nedeni ağır kronik enfeksiyonlar ve lenforetiküler veya epitelyal malign hastalıklardır. Yirmili yaşa ulaşan hastalarda kronik akciğer hastalıkları, mental retardasyon ve fizik güçsüzlük en büyük sorunları oluşturur. Sinopulmoner enfeksiyonlar açısından hastaların yakın takibi yapılmalı gereğinde erken ve uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir (9). En-

feksiyon sıklığını azaltmada profilaktik antibiyotikler ve IgG altgrup eksikliği gösterildiyse İVIG tedavisi denenebilir. Malignite açısından yüksek risk taşıdığı göz önüne alınarak bu yönden düzenli kontrolleri yapılmalıdır.

Sık tekrarlayan ve kronikleşen sinüs ve akciğer infek-

siyonları, konuşma bozuklukları, ilerleyen denge kayıpları, değişken hücresel ve humoral bağışıklık bozuklukları, çeşitli maligniteler ve bunlara eşlik edebilen göz ve deride yüzeysel damarların belirginleşmesi durumlarında AT ayırıcı tanıda aklımızda bulunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Swaiman KF, Berg BO. Ataxia-Telangiectasia. Swaiman KF (Ed). Pediatric Neurology. St. Lois, Mosby Company, 1989; s.807-809
2. Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Buse WW. Ataxia Telangiectasia. Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. Third Edition. Philadelphia, W.B. Saunders 1996, s.32-33.
3. Forte WC, Menezes MC, Dionigi PC, Bastos CL. Different clinical and laboratory evolutions in ataxia-telangiectasia syndrome: report of four cases. Allergol Immunopathol 2005; 33: 199-203.
4. Meyts I, Weemaes C, De Wolf-Peeters C, et al. Unusual and severe disease course in a child with ataxia-telangiactasia. Pediatr Allergy Immunol 2003;14: 330-333.
5. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-Telangiectasia. N Engl J Med 1991; 325: 1831-1836.
6. Stiehm ER (Ed). Immunologic Disorders in Infants and Children. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1996: s. 368-374.
7. Ersoy F, Berkel AI, Sanal O, Oktay H. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia-telangiectasia. Turk J Pediatr 1991; 33: 205-215.
8. Taylor AM. Ataxic telangiectasia genes and predisposition to leukaemia, lymphoma and breast cancer. Br J Cancer 1992; 66:5-9.
9. Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, Christensen JR, Lederman HM. Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. Pediatrics 1998; 102: 98-100.