

Ataxia–telangiectasia kartlagd i Sverige

Ataxia–telangiectasia (AT) beskrevs för första gången för över 70 år sedan [1], och för 40 år sedan identifierades den slutligen som en separat sjukdom [2, 3]. AT är en sällsynt recessiv sjukdom som karakteriseras av cerebellär degeneration med ataxi, konjunktivala telangiectasier, immunbrist, känslighet för strålning och hög benägenhet för malignitetsutveckling [4]. Genen som orsakar sjukdomen, ATM, identifierades 1995 [5, 6]. Incidensen av AT globalt beräknas vara omkring 1/100 000 nyfödda [7]. I vissa länder ses en hög grad av släktskap mellan föräldrar till patienter. Detta, som till exempel är fallet i Turkiet, ger därmed en ökad incidens.

I separat ruta presenteras kriterier för AT. Sjukdomen yttrar sig redan under de första levnadsåren i form av ataxi (absolut kriterium) och dysartri, och leder ofta till att patienten blir rullstolsbunden i slutet av första eller i början

av andra årtiondet av sitt liv. I slutet av första årtiondet uppkommer vanligtvis också det andra kännetecknet av sjukdomen, telangiectasier. Övriga kliniska karakteristika på AT är tillväxtretardation, hypogonadism och tymusdysplasi. Förhöjda α -fetoproteinnivåer indikerar någon form av onormal utveckling av levern, vilket är förenligt med metaboliska abnormiteter (starkt stödjande kriterier). IgA-, IgE- och IgG2-brister är vanliga hos patienter med AT. Bristerna i immunförsvaret ger ofta upphov till återkommande luftvägs- och även andra infektioner som kan leda till allvarliga komplikationer. Dessa symtom är dock mer varierande än de neurologiska symtomen (stödjande kriterier). Från cytogenetisk synpunkt är ökad känslighet för strålning och kromosomal instabilitet de viktigaste manifestationerna.

Vi har nu kartlagt svenska patienter med ataxia–telangiectasia. Patienterna

Sammanfattat

- Ataxia–telangiectasia, AT, är en sällsynt recessiv sjukdom som karakteriseras av cerebellär degeneration med ataxi, konjunktivala telangiectasier, immunbrist, känslighet för strålning och hög benägenhet för malignitetsutveckling.
- Vi har för första gången kartlagt patienter med AT i Sverige.
- 16 AT-familjer identifierades i Sverige med totalt 19 patienter.
- Incidensen av AT i Sverige ligger kring 1/149 000 nyfödda. Incidensen ligger alltså på ungefär samma nivå som globalt.
- Patienternas fenotyp tycks likna den som tidigare beskrivits internationellt, men med en något mer uttalad immunbrist och därmed följande infektionkänslighet.

Författare

ALEKSI LÄHDESMÄKI

doktorand, klinisk immunologi, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

KRISTIAN ARINBJARNARSON

överläkare, barn- och ungdomskliniken, Skellefteå Lasarett

JAN ARVIDSSON

chefsöverläkare, barn- och ungdomshabiliteringen, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

MILAD EL SEGAIER

barnläkare, barn- och ungdomscentrum, MAS, Malmö

ANDERS FASTH

docent, överläkare, verksamhetsområde onkologi/immunologi, barn- och ungdomssjukvården, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

ELISABETH FERNELL

docent, överläkare, neuropediatrika programmet, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

DAN GUSTAFSSON

överläkare, barn- och ungdoms-

kliniken, Regionsjukhuset, Örebro

VIVI-ANNE OXELIUS

docent, överläkare, sektionen allergi/immunologi, barn- och ungdomscentrum, Universitetssjukhuset, Lund

KNUT RISBERG

överläkare, barn- och ungdomshabiliteringen, Karlstad Lasarett

JONATHAN YUEN

professor, ekologi och växtproduktionslära, SLU, Uppsala

PER ZETTERLUND

leg läkare, Kristianstadkliniken, Kristianstad

MONIKA VON ZWEIGBERGK

överläkare, barnmedicinska kliniken, NUS, Kolbäckens habilitering, Umeå

INGEGERD ÅHSGREN

överläkare, barn- och ungdomsneurohabilitering, Norrleden, Sundsvalls Sjukhus

LENNART HAMMARSTRÖM

professor, överläkare, klinisk immunologi, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm.

identifierades genom data från Svenska immunbristregistret, ESID-registret (European society for immunodeficiencies), Socialstyrelsens slutenvårdsregister samt brev till samtliga barnkliniker i Sverige (Tabell I) under åren

Tabell I. Identifiering av svenska patienter med ataxia–telangiectasia.

Strategi	Avkastning
1. Svenska immunbristregistret	4 (2 avlidna)
2. ESID-registret (Europa)	0
3. Socialstyrelsens slutenvårdsregister	1
4. Spontan remiss (syskon)	3 (1 avliden)
5. Brev till samtliga barnkliniker i Sverige (n=63)	11 (1 avliden)
Totalt	19 (4 avlidna)

Diagnostiska kriterier för ataxia-telangiectasia

Modifierad från professor Richard A Gatti, UCLA, USA.

Absolut kriterium

- Progressiv cerebellär ataxi

Starkt stödande kriterium

- Förhöjt α -fetoprotein
- Telangiectasi
- Okulär dyspraxi
- Tidig ataxi

Stödande kriterium

- Immunbrist
Sänkta IgA-, IgG2 eller IgE-nivåer
Betydande nedsättning av cellulärt immunsvär
Återkommande infektioner

Tabell II. Föräldrarnas ursprung i de svenska AT-familjerna.

Båda från Sverige	11
En från Sverige och en från utlandet (Iran)	1
Båda från utlandet (2 x Turkiet, Irak och Finland/Polen)	4

1996–1998. Totalt fann vi 19 patienter, vilka inkluderade 3 syskonpar. Fyra av patienterna som ingick i studien var redan avlidna. Ytterligare 2 syskon till patienter misstänktes ha varit afficerade av sjukdomen, vilket dock inte kunde påvisas eftersom de aldrig blivit behandlade i Sverige.

Under åren 1975–1994 föddes det 14 barn med AT i Sverige (inklusive 2 invandrade barn). Samtidigt föddes det 2 091 076 barn i Sverige (data från SCB). Därmed blir incidensen av AT i Sverige cirka 1/149 000 nyfödda. Incidensen av AT ligger alltså ungefär på samma nivå här som i övriga länder.

Data om patienter samlades in genom besök på samtliga kliniker i fråga, där vi gick igenom patienternas journaler enligt en enkät (n=16) eller genom att skicka denna enkät till patientens läkare för komplettering (n=3). Enkäten bestod av totalt 55 olika punkter gällande patienternas familjehistoria, neurologiska, kliniska, patologiska och cytogenetiska drag, behandling och laboratorievärden. Mutationsanalyserna utfördes på Huddinge Sjukhus, Centrum för bioteknik samt Radiumhospitalet i Oslo, institutionen för cancerforskning. Cancerepidemiologiska data erhöles

från Statistiska centralbyrån (SCB) och Svenska cancerregistret.

Svenska AT-familjer

De 16 svenska AT-familjerna innefattade 11 kvinnliga och 8 manliga patienter. Patienternas medianålder i början av 1998 var 17 år (2–32 år). I 11 av familjerna var patienternas föräldrar båda av svenskt ursprung, i en familj var den ena föräldern svensk och den andra utländsk medan båda föräldrarna var av utländskt ursprung i 4 familjer (Tabell II). I 3 familjer fanns det släktskap mellan föräldrarna.

Bland släktingarna till patienterna hittade vi kliniska fynd som möjligen kan förklaras av bärarskap av ATM. Fyra av släktingarna (första- eller andragsgrads släktingar) hade neurologiska symtom. Modern till en patient hade konjunktivala telangiectasier (starkt stödande kriterium) och system till en patient hade kraftigt förhöjda α -fetoproteinnivåer (starkt stödande kriterium).

Genen bakom AT: ATM

AT-lokus lokaliserades redan på 1980-talet till kromosom 11, region q22–q23 med hjälp av genetisk analys [8], och den bakomliggande genen, ATM, identifierades 1995 av Shiloh och medarbetare med hjälp av positionell kloning [5, 6]. ATM uttrycks som ett transkript på 13 kb i alla vävnader och celltyper som har studerats. Den härledda sekvensen av 3 056 aminosyror visade sig vara mycket lik den katalytiska domänen av p110-subenheten i fosfatidyl-inositol-3'-kinaser (PI-3 kinase) i den C-terminala delen [5], och ATM är en medlem i den växande familjen av

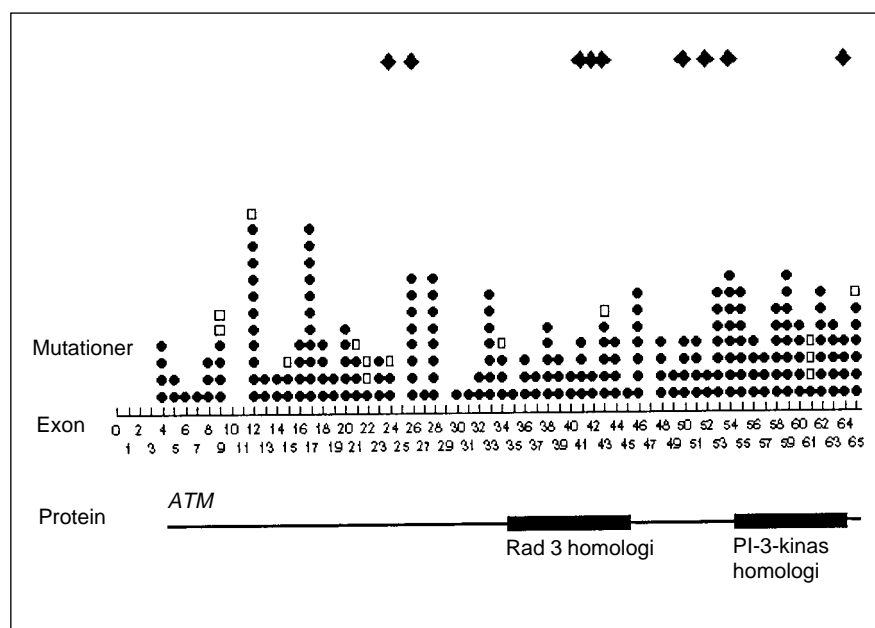
gener som deltar i cellcykelreglering, kontroll av telomerlängd och/eller svar på DNA-skada. Det har också påvisats att AT-proteinet interagerar med ablenprodukten, vilket direkt kopplar det till kontroll av celldelning och differentiering [9]. Nyligen upptäcktes också att AT-proteinet binder till p53, en viktig tumörsuppressorgen som är inblandad i uppkomsten av flera olika maligniteter, där den genom fosforylering bidrar till aktivering och stabilisering av p53 vid strålningsinducerade DNA-skador [10]. Dessa egenskaper hos ATM tros förklara känsligheten för strålning och benägenheten för maligniteter hos AT-patienter och möjligen också hos heterozygota bärare av genen.

I Figur 1 visas en schematisk karta över ATM-genen och distributionen av de mutationer i genen som identifierats. Bilden är från den amerikanska AT-mutationsdatabasen, och vi har lagt till de mutationer som vi hittills har hittat i de svenska patienterna. För vissa mutationer har man hittat en gemensam stamfader, »founder effect» (kvadrat ovanför exon i figuren). I till exempel Norge har man hittat samma mutation hos över hälften av AT-familjerna [11]. I Sverige har vi hittills inte kunnat finna något liknande mönster.

Olika mutationer i ATM har föreslagits ge upphov till olika fenotyper [12]. Den typiska fenotypen orsakas när ATM-proteinet trunkeras eller destabiliseras, medan vissa punktmutationer har föreslagits leda till mildare former av AT.

AT och malignitet

Hög benägenhet för malignitet är ett av de viktigaste dragen vid AT. Cirka 10



Figur 1. Mutationer i ATM-genen hos svenska (ljus kvadrat) och amerikanska (fylld cirkel) patienter. Markering längst upp ovanför exonet står för »founder effect» som hittats för vissa amerikanska mutationer. Bilden från AT-mutationsdatabasen.

ANNONS

Tabell III. Relativa risker för cancer hos patienter med AT och deras släktingar.

Relation	Observerade fall	Förväntade fall	Personår	Relativ risk	95 procents konfidensintervall
Alla ¹	8	9,319	4215,49	0,858	0,37–1,69
Manliga ¹	6	5,357	2013,07	1,120	0,41–2,44
Kvinnliga ¹	2	3,962	2202,42	0,505	0,06–1,82
Patienter	0	0,038	207,99	0,000	
Släktingar	8	9,281	4007,50	0,862	0,37–1,70
Manliga ²	6	5,339	1911,60	1,124	0,41–2,45
Kvinnliga ²	2	3,942	2095,90	0,507	0,06–1,83

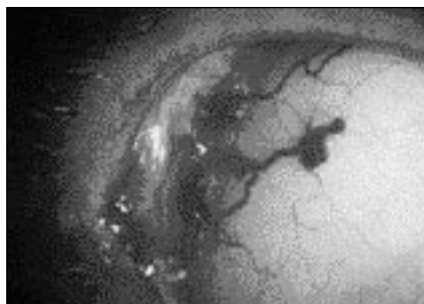
¹ Patienter och släktingar tillsammans

² Släktingar

procent av alla patienter utvecklar malignitet, framför allt i immunsystemet, det vill säga leukemi och lymfom (70 respektive 250 gånger ökad risk) [13].

Enligt litteraturen utgör bärare av ATM-genen cirka 0,2–1 procent av den totala populationen [14], och utgör således en icke oväsentlig grupp. Baserat på våra egna data torde andelen heterozygota bärare av ATM-genen i Sverige röra sig om 0,5 procent. Heterozygota bärare tros ha en ökad risk för malignitet, speciellt bröstcancer hos kvinnor. Förlust av heterozygocitet i kromosomala regionen 11q22–q23 (där ATM är lokaliserad) vid bröstcancer och även andra tumörer stöder denna hypotes [15–17].

Sammanfattning av tre olika studier på heterozygota bärare av ATM-genen visar en relativ risk på 3,9 (95 procents konfidensintervall 2,1–7,2) att utveckla



Figur 3. Konjunktivala telangiektasier (publiceras med tillstånd från dr CN Chua, Oxford).

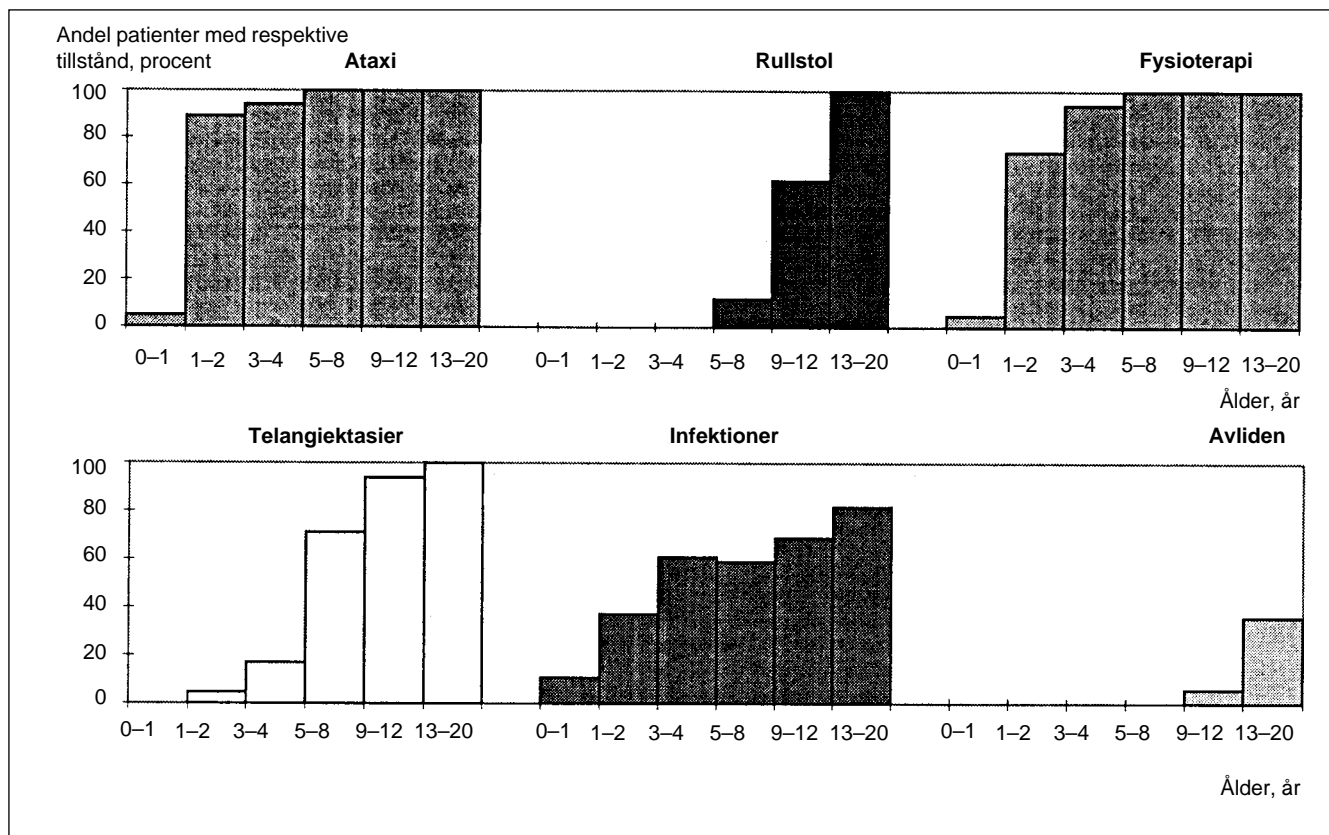
bröstcancer. Därmed skulle AT-heterozygocitet kunna svara för cirka 3,8 procent (till och med upp till 13 procent) av sporadiska fall av bröstcancer [14]. AT-heterozygoternas risk för cancer har dock varit föremål för mycket diskussion då man inte kunnat vara säker på

bärarskap inom familjen och inte heller kunnat göra genotyp-/fenotypanalyser, och frågan behöver därför studeras ytterligare [18].

Cancerepidemiologisk studie

Den svenska cancerepidemiologiska studien utgör en del av en samnordisk AT-studie [opubl data]. Släktingar till patienterna identifierades via SCBs andragenerationsregister. Uppföljningstiden (PYR) beräknades från födelsedatumet eller den 1 januari 1958 (vilket som är senast). Förväntade fall av cancer är baserade på de nationella svenska siffrorna, stratifierade i femåriga åldersgrupper, ett års kalenderår och kön. Relativ risk beräknades genom att dividera antalet observerade fall med antalet förväntade fall, och konfidensintervallerna är beräknade enligt Poissons distribution för de observerade fallen.

Resultaten (se Tabell III) visar inget samband mellan bärarskap av ATM och benägenhet för malignitet. Snarast ser man ett negativt samband hos de två riskgrupperna: patienter (lymfom och leukemi) och kvinnliga släktingar (bröstcancer). I en samnordisk studie sågs emellertid en statistiskt signifikant, över 100-faldig jämfört med förväntad i normalpopulationen, risk för malignitet i lymfatisk och hematopoetisk vävnad hos patienter med AT. Hos släktingarna sågs en cirka 50 procents överrisk för malignitet. Speciellt mar-



Figur 2. Sjukdomsförlopp hos svenska patienter med AT.

Tabell IV. Immunglobulinnivåer hos svenska patienter med AT, g/L. Låga värden markeras med fetstil.

Patienten Född	Ålder vid prov- tagning	IgM ²	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA
-95	1	0,3	5,8	4,2	0,7	0,2	<0,03	0,6
-94	3	3,2	<0,3	<0,1	<0,07	<0,06	<0,03	<0,07
-91	6	0,9	7,2	5,6	0,2	0,3	<0,03	<0,07
-88	8	0,8	6,1	6,4	0,1	0,1	<0,03	<0,07
-88	8	1,5	10,1	9,1	0,1	0,5	<0,05	<0,07
-86	10	2,6	12,2	9,1	0,5	1,6	<0,03	<0,07
-86	10	0,9	7,5	6,6	0,4	0,7	<0,03	0,4
-83	15	1,5	7,9	6,6	0,5	1,1	0,19	2,3
-80 ¹	14	1,9	7,2					2,2
-80	17	1,5	6,1	5,4	0,4	0,2	0,17	1,0
-79	17	1,9	7,8	6,9	0,17	0,50	0,07	1,0
-79 ¹	17	1,0	6,3	4,35	0,60	0,80		2,0
-79	18	0,8	8,8	6,6	1,0	0,4	0,08	<0,07
-78	19	2,3	12,3	10,7	<0,6	1,6	<0,03	<0,07
-77	20	1,3	12,9	9,1	1,3	0,9	0,05	4,2
-74 ¹	8	0,7	8,6		1,2			<0,4
-71	28	3,6	7,9	7,0	0,6	0,3	0,19	3,9
-70 ¹	16	4,1	7,5	2,86	0,37	0,71		<0,4
-65	31			10,04	<0,02	0,52	<0,01	
Defekter totalt		-	4	2	14	2	-	9

¹ Personen avliden

kant var bröstcancerrisken hos patienternas mödrar, som är obligata ATM-bärare, som sammantaget var 7,1 gånger större jämfört med de förväntade fallen [opubl data]. Även de senaste epidemiologiska studierna från England och Frankrike visar liknande överrisk för bröstcancer hos kvinnliga obligata bärare av ATM-genen (3,37 respektive 3,32 gånger större risk än förväntat) [7, 19].

Neurologiska symtom

De viktigaste symtomen och deras progress hos patienterna visas i Figur 2. Medianåldern för svenska patienter med AT var 1 år (0–6 år) när ataxin debuterade. Ataxin progredierade så snabbt att 14 av de 19 patienterna redan tidigt var helt eller delvis rullstolsbundna (medianålder 11 år, 8–16 år). Rubbad ögonmotorik påvisades hos 14 av de 16 patienter som hade blivit kontrollerade med avseende på detta symtom. Sex av 10 patienter som tidigare kunnat läsa hade vid undersökningen läsproblem, och 15 av de 17 kontrollerade led av dysartri. Microcefali sågs hos 2 av patienterna. Mikrocefali räknas vanligtvis som ett negativt kriterium för AT och ses snarare hos patienter med »Nijmegen breakage syndrome» – en AT-liknande sjukdom med mutation i en gen på kromosom 8. Åtminstone den ena av patienterna hade dock en säkerställd mutation i ATM-genen och därmed en icke-klassisk AT-fenotyp. Av de 5 patienter som hade blivit undersökta med datortomografi hittade man 4 fall av cerebellär atrofi kombinerad med en förstörd fjärde ventrikel.

Mental retardation talar snarast mot AT. Det är dock svårt att urskilja om pa-

tienterna är mentalt retarderade eller inte. Man kan få detta intryck genom deras mimikfattigdom och genom att de har sämre ork och andra fysiska förutsättningar att följa skolarbetet. Då många av de svenska patienterna klassificerats som mentalt retarderade utan någon form av test för att bevisa detta, är det troligt att det är ovannämnda symptom snarare än faktisk mental retardation som gäller i de flesta fall.

Övriga kliniska karakteristika

Det mest karakteristiska symtomet, konjunktivala telangiectasier (Figur 3), kunde man se hos alla utom en av patienterna. Telangiectasier är ett mycket markant symtom, fast kliniskt är dess betydelse ringa. Medianåldern då detta symtom dök upp var 8 år (2–14 år). Dessutom hade 5 patienter subkutana telangiectasier, främst på övre delen av kroppen och huvudet. Övriga hudförändringar (till exempel café-au-lait-fläckar) fanns hos 7 patienter.

Tillväxtretardation var vanlig hos de svenska patienterna. 15 av dem låg under medelvärdet –2 SD i tillväxtkurvan. Kramper förekom hos 6 av patienterna och kontrakturer hos 3. I kombination med ataxin kan patienterna bli svårt rörelsehinderade, och fysioterapi påbörjas vanligtvis tidigt. Svenska patienter hade börjat med fysioterapi vid 3 års medianålder (0–3 år).

Bland övriga problem hos patienterna fanns dregling (ungefär hälften hade detta problem, en hade blivit opererad och där hade man lett parotis utförsång direkt till svalget med gott resultat). Dysfunktion av mag-tarmkanalen (diarré, kräkning) noterades hos 6 patienter. En patient hade epilepsi, 1 hade

hydronefros, 1 var diagnostiserad med kryptorkism (vanligt hos patienter med AT) och 1 hade haft Lyells syndrom. Ingen av patienterna led av hjärtsjukdomar eller visade tecken på hepato- eller splenomegali.

Immunologiska särdrag

AT påverkar både det cellulära och humoral immunsystemet. Symtomen varierar dock mycket mellan individer, till och med så att syskon med samma mutation kan ha helt olika sjukdomsbilder, där den ena har klinisk immunbrist med svåra infektioner och den andra är immunologiskt helt frisk. Tabell IV visar att IgG2- och IgA-brist är mycket vanligt hos svenska patienter med AT, och många hade blivit behandlade med gammaglobulin (n=12).

Som direkt följd av immunbristen hade många patienter (17 stycken) upprepade infektioner, främst i luftvägarna, och 13 av de svenska patienterna hade haft pneumoni. Detta avspeglades också i patienternas medicinerings. De flesta hade använt antibiotika och bronkdilaterande medicin. Infektionerna började tidigt, vanligtvis under de två första levnadsåren. En patient hade fått bronkiektasier som följd av kronisk bronkit. Lungsjukdomar är en vanlig dödsorsak hos barn med AT. Hos de fyra avlidna patienter som ingick i vår studie hade samtliga dödsfall föregåtts av pneumoni. Medianåldern var då 16 år (11–17 år).

Vi kontrollerade immunglobulinnivåerna även hos föräldrar till patienterna, som ju är obligata bärare av den defekta ATM-genen. Hos de 16 kontrollerade föräldrarna fanns dock inga avvikelser i serumnivåer av immunglobulin-klasser eller IgG-subklasser.

Cytogenetiska drag

Cytogenetiska och biokemiska förändringar är många och varierande vid AT. Ökad känslighet för strålning är den viktigaste manifestationen och leder till ett ökat antal kromosombrott. Spontana kromosombrott påvisades hos 9 av 10 svenska patienter, som hade blivit analyserade med genomsnittligt cirka 13 procent kromosombrott. Onormal reaktion i samband med bestrålning kan förklaras med en defekt DNA-reparation (se ovan om ATM). Klonala avvikelser, i form av translokationer mellan kromosomerna 7 och 14, vilket är vanligt hos patienter med AT, sågs hos 4 patienter. Patienternas α -fetoprotein-nivåer var generellt förhöjda, medianvärdet var 143 μ g/l (14–241 μ g/l), och av de 11 patienterna vars α -fetoprotein-nivåer hade analyserats hade endast en normala värden. Höga α -fetoprotein-nivåer hos patienterna talar för en de-

ANNONS

fekt cellproliferation eftersom proteinet vanligtvis ses i höga halter endast under fostertiden och vid regeneration eller levercancer.

Ökad känslighet för strålning är kliniskt viktigt, och man måste ta hänsyn till detta i samband med alla röntgenundersökningar och speciellt vid strålningsbehandling då behandlingen annars kan vara mer till skada än nytta.

Register över Europas patienter

Vi har för första gången kartlagt svenska patienter med AT. De tycks ha en fenotyp som är lik den som beskrivits internationellt. Det finns dock vissa skillnader. Till exempel tycks benägenheten för malignitet vara mindre hos de svenska patienterna än i andra länder, speciellt jämfört med de senaste studierna från Norden, England och Frankrike [7, 19, opubl data]. Immunologiska defekter tycks dock vara vanligare. De svenska patienterna har oftare IgA- och IgG-subklassbrist och infektioner, och de behandlas oftare med gammaglobulin, än i övriga världen. Skillnaderna kan möjligen förklaras med det lilla patientmaterialet respektive olika terapitraditioner, men är av intresse och kommer att studeras vidare.

Vi har byggt upp ett register över alla europeiska patienter med AT, »AT-base», och detta finns nu på Internet (<http://www.cnt.ki.se/ATbase>). ATbase kommer att kombinera genetiska och kliniska data för att möjliggöra fortsatta genotyp-/fenotypanalyser. Vi hoppas att registret inom några år kommer att täcka i stort sett alla patienter i Europa och därmed vara ett viktigt hjälpmedel för både forskare och kliniker.

AT är en komplicerad sjukdom. Det finns ännu mycket oklart kring ATMs roll i DNA-skadesignalering, i familjära maligniteter samt vad gäller orsakerna till variabilitet i fenotypen. Under de senaste åren har man utvecklat flera stammar av AT-knockout-möss, vilket förhoppningsvis ger möjlighet att lösa dessa gåtor [20]. Viktiga framtida forskningsområden inom AT kommer att vara prenatal diagnostik samt terapi som behandlingsform.

Referenser

1. Syllaba K, Henner K. Contribution à l'indépendance de l'athetose double idiopathique et congénitale. Atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe de réseau vasculaire conjonctival, intégrité psychique. *Rev Neurol* 1926; 1: 541-62.
2. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. A preliminary report on 7 children, an autopsy, and a case history. University of

Southern California Medical Bulletin 1957; 9: 15-28.

3. Biemond A. A palaeocerebellar atrophy with extra-pyramidal manifestations in association with bronchiectasias and telangiectasias of the conjunctiva bulbi as a familial syndrome. Proceedings in the 1st International Congress in Neurological Sciences, Brussels. L van Bogaert, J Radermecker, eds. London: Pergamon, 1957; 206-10.
4. Shiloh Y. Ataxia-telangiectasia: closer to unraveling the mystery. *Eur J Hum Genet* 1995; 3: 116-38.
5. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268: 1749-53.
6. Savitsky K, Sfez S, Tagle DA, Ziv Y, Sartiell A, Collins FS et al. The complete sequence of the coding region of the ATM gene reveals similarity to cell cycle regulators in different species. *Hum Mol Genet* 1995; 11: 2025-32.
7. Inskip HM, Kinlen LJ, Taylor AMR, Woods CG, Arlett CF. Risk of breast cancer and other cancers in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Br J Cancer* 1999; 79: 1304-7.
8. Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braettd G, Charnley P, Concannon P et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-q23. *Nature* 1988; 336: 557-80.
9. Shafman T, Khanna KK, Kedar P, Spring K, Kozlov S, Yen T et al. Interaction between ATM protein and c-abl in response to DNA damage. *Nature* 1997; 387: 520-3.
10. Khanna KK, Keating KE, Kozlov S, Scott S, Gatei M, Hobson K et al. ATM associates with and phosphorylates p53: mapping the region of interaction. *Nat Genet* 1998; 20: 398-400.
11. Laake K, Telatar M, Geitvik GA, Hansen RO, Heiberg A, Andresen AM et al. Identical mutation in 55% of the ATM alleles in 11 Norwegian AT families: evidence for a founder effect. *Eur J Hum Genet* 1998; 6(3): 235-44.
12. Gilad S, Chessa L, Khosravi R, Russell P, Galanty Y, Piane M et al. Genotype-phenotype relationships in ataxia-telangiectasia and variants. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 551-61.
13. Morrell D, Cromartie E, Swift M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia telangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 1986; 1(77): 89-92.
14. Easton DF. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1994; 66: 177-82.
15. Laake K, Ødegård Å, Ikdahl Andersen T, Bukholm IK, Kåresen R, Nesland JM et al. Loss of heterozygosity at 11q23.1 in breast carcinomas: indication for involvement of a gene distal and close to ATM. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 18: 175-80.
16. Vorechovsky I, Luo L, Dyer MJ, Amlot PL, Yaxley JC, Foroni L et al. Clustering of missense mutations in the ataxia-telangiectasia gene in a sporadic T-cell leukemia. *Nat Genet* 1997; 17(1): 96-9.
17. Stankovic T, Weber P, Stewart G, Bedenham T, Murray J, Byrd PJ et al. Inactivation of ataxia telangiectasia mutated gene in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1999; 353: 26-9.
18. Bebb G, Glickman B, Gelmon K, Gatti R. »AT risk« for breast cancer. *Lancet* 1997; 349: 1784-5.
19. Janin N, Andrieu N, Ossian K, Laugé A, Croquette MF, Griscelli C et al. Breast cancer risk in ataxia telangiectasia (AT) heterozygotes: haplotype study in French AT families. *Br J Cancer* 1999; 80: 1042-5.
20. Barlow C, Hirotsune S, Paylor R, Liyanage M, Eckhaus M, Collins F et al. ATM-deficient mice: A paradigm of ataxia telangiectasia. *Cell* 1996; 86: 159-71.

Summary

Ataxia-telangiectasia surveyed in Sweden

Aleksi Lähdesmäki, Kristian Arinbjarnarson, Jan Arvidsson, Milad El Segai, Anders Fasth, Elisabeth Fernell, Dan Gustafsson, Vivi-Anne Oxelius, Knut Risberg, Jonathan Yuen, Per Zetterlund, Monika von Zweigbergk, Ingegerd Åhs-gren, Lennart Hammarström

Läkartidningen 2000; 97: 4461-7.

Ataxia-telangiectasia (AT) is a rare autosomal recessive disease with a complex phenotype involving cerebellar degeneration, immunodeficiency, cancer risk and radiosensitivity. Our aim has been to identify Swedish AT patients in order to study the possible "Swedish phenotype" of the disease. In the 19 patients identified in Sweden we found a phenotype fairly similar to what has been described internationally, with the exception of some differences including lower cancer incidence in patients and their relatives and somewhat more pronounced immunodeficiency and concomitant susceptibility to infections.

Correspondence: Aleksi Lähdesmäki, Division of Clinical Immunology, Huddinge sjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden
E-mail: alla@cbt.ki.se