

Nijmegen kırık sendromu: olgu sunumu

A.Avni Atay (*), Fatih M. Azık (*), S.Ümit Sarıcı (*), Vedat Okutan (*), İbrahim Eker (*),
A.Emin Kürekçi (*)

ÖZET

Nijmegen kırık sendromu, nadir görülen otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Kromozomal instabilite sendromları olarak adlandırılan bir grup hastalık içinde yer alır. Klinik olarak mikrosefali, “kuş yüzü” olarak da adlandırılan yüz görünümü, büyüme geriliği, immün yetmezlik, iyonizan radyasyon ile alkilleyici ajanlara artmış kromozomal hassasiyet ve özellikle lenfoid malignitelere yatkınlık ile karakterizedir. 8q21 bandında lokalize NBS1 genindeki mutasyonlar Nijmegen kırık sendromundan sorumludur. Bu yazıda, Fanconi anemisi ön tanısı ile merkezimize gönderilen ve burada Nijmegen kırık sendromu tanısı alan bir olgu, tüm dünyada çok seyrek görülmesi nedeniyle ve Fanconi anemisi ile benzer klinik ve biyolojik özelliklere sahip olduğundan ayrıntılı tanı dikkatli olunmasının gerekliliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Fanconi anemisi, Nijmegen kırık sendromu

SUMMARY

Nijmegen breakage syndrome: a case report

Nijmegen breakage syndrome is a very rare, autosomal recessively inherited genetic disease. It is among a group of diseases named “chromosomal instability syndromes”. It is clinically characterized with microcephaly, a facial appearance named also as “bird face”, growth retardation, immune deficiency, increased sensitivity to ionizing radiation and alkylating agents and a predisposition particularly to lymphoid malignancies. Mutations in the NBS1 gene localized in the 8q21 band are responsible for Nijmegen breakage syndrome. We herein present a case who had been referred to our center with a presumptive diagnosis of Fanconi anemia and was diagnosed to have Nijmegen breakage syndrome to emphasize the necessity of carefulness in the differential diagnosis because of its clinical and biological aspects similar to Fanconi anemia, and its rare frequency.

Key words: Fanconi anemia, Nijmegen breakage syndrome

Giriş

Nijmegen kırık sendromu, “kromozomal instabilite sendromları” olarak adlandırılan bir grup hastalık içinde geçen ve şu ana kadar literatürde 130 civarı vakanın bildirildiği, nadir görülen, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Nijmegen kırık sendromlu hastaların kliniğinde karakteristik yüz görünümü ve mikrosefaliye ek olarak büyüme geriliği, immün yetmezlik, iyonizan radyasyon ile alkilleyici ajanlara artmış kromozomal hassasiyet ve özellikle lenfoid malignitelere yatkınlık birlikte bulunur. 8q21 bandında lokalize NBS1 genindeki mutasyonlar Nijmegen kırık sendromundan sorumludur (1,2). NBS1 geni nibrin, NBS1 veya p95 olarak adlandırılan bir protein ürününü kodlar. Nibrin en az iki diğer proteinle etkileşir: hMre11 ve hRad50. Bu proteinler iyonizan radyasyon veya kimyasal ajanlarla indüklenen veya olgunlaşan lenfositlerdeki normal mayotik rekombinasyon ve mitotik yeniden düzenleme işlemleri sırasında ortaya çıkan DNA çift zincir kırıklarının tamir işleminde rol oynar. Nijmegen kırık sendromlu hastaların hücrelerinde bu anahtar düzenleyici işlem bozuk olduğundan, kromozomal aberrasyonlar birikir ve immün yetmezlik, gonadal yetersizlik ve özellikle lenfoid maligniteler meydana gelir (3-5). Burada Fanconi anemisi ön tanısı ile merkezimize gönderilen ve yapılan tetkikler sonucunda Nijmegen kırık sendromu tanısı alan 2 yaşında bir kız hasta sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

İki yaşında kız hasta 1 ay önce başlayan, iki-üç günde bir olup yarım saatten fazla süren burun kanamaları ve önce her iki diz etrafında başlayıp daha sonra göğüs ön kısmına ve tüm vücuduna yayılan küçük kırmızı döküntü ve morluk şikayetleriyle başvurduğu sağlık kuruluşundan, Fanconi anemisi ön tanısı ile kliniğimize gönderildi. Soy geçmişinden anne ve babanın kuzen çocukları olduğu ve hastanın üç yaşında sağlıklı bir erkek kardeşinin olduğu öğrenildi.

*GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Aynı basım isteği: Dr. Fatih Mehmet Azık, Türk İş Blok. Altınpark Cad. 181/10, Aydınlıkevler-06130, Ankara

E-mail: mfatihazik@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 07.12.2009 • **Kabul tarihi:** 31.05.2010

Öz geçmişinde prenatal dönemi normal, 21 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci çocuğu olarak 32 haftalık bir gestasyonu takiben normal vajinal yolla ve 1800 gram ağırlığında doğduğu öğrenildi. Neonatal dönemi normal geçen hastada iki aylıktan itibaren günde sekiz-on defa olan bol miktarda sulu, kötü kokulu yeşil renkli dışkılamayla birlikte kusma şikayetleri başlamış ve bu şikayetleri 18 aylık olana dek, bir iki ay kadar sürüp arada 10-15 günlük normal dönemler geçtikten sonra tekrarlayarak devam etmiş. Daha sonra kendiliğinden düzelmiş. Beş aylıktan beri boy, ağırlık, baş çevresi persentillerinin %3'ün altında olması nedeniyle büyüme geriliği tanısı ile takip edilmekteymiş ve hastada etiyojiye yönelik herhangi bir neden saptanamamış. Hastanın başını dik tutması 8-9 aylık iken, destekli oturması 13 aylıkken, desteksiz oturması 18 aylıkken, sıralama yapabilmeye 24 aylıkken başlamış.

Fizik muayenesinde, ağırlık: 6790 gr (<3 persentil), boy: 75 cm (<3 persentil) ve baş çevresi: 39 cm (<3 persentil) idi. Psikomotor gelişim geriliği mevcuttu, yürüme yoktu. Cilt soluk görünümündeydi, sol üst göz kapağı ile üst kesici dişlerin bulunduğu yerdeki diş etlerinde hiperemi ve ekimoz, özellikle her iki alt ekstremitede daha belirgin olmak üzere tüm vücudunda yaygın peteşiler ve yer yer ekimozlar mevcuttu. Mikrocefalikti ve geriye eğimli alın, yukarı çekik palpebral fissürler, sol gözde ekzotropya, kronik otitis media ve mikrognati bulunmaktaydı. Dalak midklavikuler hatta kot kenarını 1 cm geçmekteydi.

Laboratuvar incelemelerinde Hb: 6.5 gr/dl, Hct: %21, WBC: 3080/µl, platelet: 3000/µl, MCV: 73.1 fl, MCH: 21.8 pg, MCHC: 31.1 g/dl, RDW: %18, MPV: 8.5 fl, retikülosit: %4.9, sedimantasyon hızı: 95 mm/h, CRP: 33 mg/l olarak bulundu. Periferik yaymada %16 PMNL, %64 lenfosit, %6 stab, %14 monosit, anizositoz, poikilositoz, nadir "target" hücreleri, nadir iri trombositler gözlemlendi. Tam idrar tetkiki normal olan ve gaitada gizli kan negatif saptanan hastanın rutin biyokimyasında LDH: 596 U/l (220-450) idi, diğer parametreler normaldi. Direkt antiglobulin testi (++) iken, indirekt antiglobulin testi ve antitrombosit antikor negatif saptandı. Viral çalışmalarında anti-HAV IgG, HSV 1-2 IgG, Rubella IgG, CMV IgG, EBV IgG, Mumps IgG, anti-HBs'si pozitif. IgG: 2400 mg/dl (424-1051), IgM: 95.3 mg/dl (48-168), IgE: 247.58 mg/dl (60-200), IgA: 161 mg/dl (14-123) idi. Koagülasyon profili ve hemoglobin elektroforezi normaldi. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi normosellülerdi ve normal morfolojik bulgular mevcuttu. Hastaya Evans sendromu ve büyüme gelişme geriliği tanısı konularak intravenöz immün globulin (İVİG) tedavisi verildi. Tedaviye cevap vermeyen hastaya

pulse metilprednizolon tedavisi uygulandı. Tedaviye yanıt alınmasına karşın yaklaşık bir hafta sonra hastada yeniden belirti ve bulguların ortaya çıkması üzerine, steroid tedavisinden fayda gördüğü düşünülerek hastaya 2 mg/kg/gün dozunda p.o. prednizolon tedavisine başlandı. Yaklaşık altı ay süreyle prednizolon tedavisine, her ay kademeli olarak azaltılarak devam edilen hastada prednizolon dozu düşürüldüğünde belirti ve bulguların tekrar ortaya çıkması üzerine ihtiyaç durumuna göre aralıklı pulse steroid ve İVİG tedavisi verilmesine karar verildi. Hastanın takip eden on aylık süre içerisinde yaklaşık beş aylık aralarla iki defa pulse steroid ve İVİG tedavisi alması gerekti. Her iki tedavinin de ardından belirti ve bulguları düzelen hasta İVİG ve steroide cevap veren Evans sendromu olarak değerlendirildi. Hasta daha önce steroid tedavisi ile remisyona girdiği için p.o. prednizolon tedavisine 2 mg/kg/gün dozunda tekrar başlanılıp, retikülosit cevabına göre azaltılıp kesilerek takibine, tekrar nüks durumunda ise anti-CD20 tedavisine uygunluk açısından değerlendirilmesine karar verildi. Hastanın p.o. prednizolon tedavisine devam edilirken bir taraftan da büyüme-gelişme geriliğine yönelik taramaları devam etti.

Hormonal tetkikleri (sT3, sT4, TSH, GH) normal saptanan, otoimmün antikorları (antigliadin IgA, antiigliadin IgG, ANA, anti dsDNA, anti Sm Ab, anti-histon Ab) negatif olan hastanın, serum laktat/pirüvat ve alfa fetoprotein düzeyleri normalken, immünofenotiplemede total B lenfositleri %10.41 (10-31), NK hücreleri %2.55 (4.0-26) olarak saptandı. Sol el bilek grafisinde kemik yaşı 18 ay, takvim yaşı 41 ayla uyumlu olan hastanın batin ultrasonografisi, ekokardiyografisi, beyin tomografisi ve beyin manyetik rezonans incelemesi normal olarak saptandı. Denver gelişimsel tarama testi ise anormal olarak rapor edildi. Sitogenetik analizinde 46,XX normal karyotip tespit edildi. DEB testinde kırık oranının normal sınırların üzerinde saptandığının rapor edilmesi üzerine kromozom instabilite sendromu olabileceği düşünüldü. Hastada mikrocefali bulunması, ağırlık ve boyunun 3 persentil altında bulunması, kemik yaşının takvim yaşından küçük olması, prenatal büyüme geriliğinin olması, geriye eğimli alın, mikrognati, yukarı çekik palpebral fissürlerle tipik yüz görünümünün olması, kronik otitis mediasının bulunması, ishal ve tekrarlayan gastrointestinal enfeksiyonlarının bulunması, sınırda mental retardasyonunun olması, otoimmün hemolitik anemi ve trombositopenisinin olması, disgamaglobulinemisinin bulunması, alfa fetoprotein düzeyinin normal olması, kemik iliği aspirasyonunun normosellüler olması ve miyelodisplazinin bulunmamasından dolayı Nijmegen kırık sendromu

tanısı konularak NBS1 geni moleküler çalışması için örnekler alındı. Hasta halen oral prednizolon tedavisine devam etmektedir.

Tartışma

Nijmegen kırık sendromu ve Fanconi anemisi nadir görülen, otozomal resesif geçiş gösteren, konjenital malformasyonlar, gelişimsel anomaliler ve artmış malignite insidansı gibi benzer klinik özelliklere sahip olan kromozomal instabilite sendromlarından. Birbirlerinden farklı olarak Fanconi anemisinde progresif kemik iliği yetersizliği, pansitopeni, miyelodisplazi ve özellikle miyeloid lösemi riskinde artış görülürken, Nijmegen kırık sendromunda immün yetersizlik (özellikle humoral tip) daha yaygın olarak görülür ve lenfoid malignite riskinde artışla birlikte. Fanconi anemisinde tanı Mitomisin-C (MMC) ve Diepoxybutane (DEB) gibi DNA'da çapraz bağ oluşturan ajanlara maruziyetten sonra, Nijmegen kırık sendromunda ise iyonizan radyasyona maruziyetten sonra kromozomal kırıkların ortaya çıkması ile konulmaktaydı. Son zamanlarda immün yetmezliğin daha fazla görüldüğü Fanconi anemisi varyantları ve daha çok Fanconi anemisinde görülen bir komplikasyon olan aplastik aneminin görüldüğü Nijmegen kırık sendromu hastaları bildirilmektedir. Bu klinik özelliklere ek olarak son zamanlarda bazı Fanconi anemisi hücre serilerinin iyonizan radyasyona hassasiyet gösterdiği, bazı Nijmegen kırık sendromlu olguların da DNA'da çapraz bağ oluşturan ajanlara hassasiyet gösterdiği ortaya konuldu (1,2,4).

Fanconi anemisi ön tanısı ile kliniğimize sevk edilen olgumuz, yaptığımız araştırmalar sonucunda Nijmegen kırık sendromunda görülen klinik bulguların birçoğunu içermesi, yapılan DEB testinde kırıkların normal sınırların üzerinde olduğunun saptanması üzerine Nijmegen kırık sendromu tanısı aldı. İyonizan radyasyona veya DNA'da çapraz bağ oluşturan ajanlara maruziyette rol oynayan moleküler yollar birbirleriyle bağımsız değil, aksine ilişkilidir. Son yapılan çalışmalar MMC ve DEB sensitivitesinin sadece Fanconi anemisi için diagnostik olarak kabul edil-

memesi gerektiğini göstermektedir. Başta Nijmegen kırık sendromu olmak üzere diğer kromozomal kırık sendromlarında da görülebilir (6). Bizim olgumuzdaki bulgularımız da bu çalışmaları desteklemektedir.

Ayrıca Nijmegen kırık sendromu hastaları aynı genotipe sahip olsalar bile, immün yetmezlik şiddeti farklı olabilir ve zaman içinde de değişiklik gösterebilir. Bu durum diğer primer immün yetmezliklerde de görülebilir ve bağımsız olarak kalıtılan modifiye edici genlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bizim olgumuzda da 2 ay ile 18 ay arasında ön plandaki klinik bulgular ishal, sık tekrarlayan gastrointestinal enfeksiyonlar ve kronik otitis media iken, kliniğimizdeki takibinden itibaren ön plandaki hematolojik bulgu otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni idi. Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni ile gelen mikrosefali, tipik yüz görünümü ve gelişimsel anomalilerin bulunduğu hastalarda Nijmegen kırık sendromunun ön tanılarda düşünülmesinin, çok nadir görülen bu sendromun tanısına yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Gennery AR, Slatter MA, Bhattacharya A, et al. The clinical and biological overlap between Nijmegen breakage syndrome and Fanconi anemia. *Clin Immunol* 2004; 113: 214-219.
2. New HV, Cale CM, Tischkowitz M, et al. Nijmegen breakage syndrome diagnosed as Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 494-499.
3. Hiel JA, Weemaes CM, van den Heuvel LP, et al. Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen breakage syndrome study group. *Arch Dis Child* 2000; 82: 400-406.
4. Nakanishi K, Taniguchi T, Ranganathan V, et al. Interaction of FANCD2 and NBS1 in the DNA damage response. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 913-920.
5. Howell RT. Chromosome instability syndromes. In: Rooney DE, Czepulkowski BH (eds). *Human Cytogenetics: Malignancy and Acquired Abnormalities-A Practical Approach*. 3rd ed. London: Oxford University Press, 2001: 227-254.
6. Rao VB, Kerketta L, Korgaonkar S, Ghosh K. Differentiation of Nijmegen breakage syndrome from Fanconi anemia. *Genet Mol Res* 2007; 6: 622-626.