



Nijmegen Breakage Sendromlu Bir Olgunun Uzun Süreli izlemi

Long-Term Follow-Up of a Case with Nijmegen Breakage Syndrome

Serap GENÇ YÜZÜAK¹, Bahar GÖKTÜRK², Esra HAZAR SAYAR³, Mahmut Selman YILDIRIM⁴, İsmail REİSLİ³

¹ Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of Child Health and Disease, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

² Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü, Konya, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Başkent University Konya Research and Education Hospital, Konya, Turkey

³ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Konya, Turkey

⁴ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of Genetics, Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Konya, Turkey

ÖZ

Nijmegen Breakage Sendromu (NBS), mikrosefali, tipik yüz görünümü, büyüme geriliği, mental gerilik, immün yetmezlik ve lenfoid malignitelere yüksek yakınlıkla karakterize nadir görülen bir kromozomal instabilite hastalığıdır. NBS, 8 nolu kromozomda bulunan (8q21) NBS1 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu gen moleküler ağırlığı 95 kDa olan nibrin proteinini kodlar. NBS'lu olgularda bildirilen immünolojik anormallikler hem hücre sel hem de humoral immün sistem ile ilgili olmakta, hastalarda daha çok tekrarlayan bakteriyel ve viral sinopulmoner enfeksiyonlar görülmektedir. NBS nadir görülen bir sendromdur. Bu sendroma immün yetmezlik tablosunun eşlik edebileceği akıld tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Nijmegen Breakage Sendromu, immün yetmezlik

Geliş Tarihi: 16/12/2015 • **Kabul Tarihi:** 13/10/2016

ABSTRACT

The Nijmegen Breakage Syndrome (NBS) is a rare chromosomal instability disorder clinically characterized by microcephaly, typical facial appearance, growth and mental retardation, immunodeficiency and a significant predisposition to lymphoid malignancy. The gene mutated in NBS, NBS1, has been mapped to the 8q21 chromosome. The product of this gene is a protein with a molecular weight of 95 kDa named nibrin. One of the common features of NBS is dysregulation of both cellular and humoral arms of the immune system, resulting in recurrent bacterial and viral infections, mainly of the respiratory tract. NBS is a rare syndrome. It should be considered that NBS may be associated with immunodeficiency

Key words: Nijmegen Breakage Syndrome, immunodeficiency

Received: 16/12/2015 • **Accepted:** 13/10/2016

GİRİŞ

Nijmegen Breakage Sendromu (NBS), nadir görülen mikrosefali, tipik yüz görünümü (kuş yüzü), büyüme geriliği, mental retardasyon, immün yetmezlik, radyasyon duyarlılığı ve artmış lenfoid malignite riski ile karakterize

bir kromozomal instabilite hastalığıdır (1,2). Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte etnik olarak daha çok Doğu Avrupa, özellikle Polonya ve Çekoslovakya'da sık görülen bir hastalıktır (1,3). İlk olarak 1981 yılında Hollandalı hastalarda tanımlanan; ve otozomal resesif kalıtılan NBS, 8 nolu kromozomda bulunan (8q21) ve nibrin proteinini

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Esra HAZAR SAYAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,

Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

e-posta: ehsayar@gmail.com

kodlayan *NBS1* geninde mutasyon sonucu ortaya çıkar (4). Nibrin proteini, hücresel DNA hasar cevabında santral bir rol üstlenen hMre11/hRad50 protein kompleksinin bir parçasıdır. *NBS1* hastaların %90'dan fazlasında, fonksiyonel proteinleri etkileyen hipomorfik mutasyonlar saptanmaktadır (3,5,6).

Nijmegen Breakage Sendromlu olgularda bildirilen immünolojik anormallikler hem hücresel hem de hümorale immün sistem ile ilgili olmakta, hastalarda daha çok tekrarlayan bakteriyel ve viral sinopulmoner enfeksiyonlar görülmektedir (1). Bununla birlikte doğal öldürücü (NK) hücreler orantısız olarak yüksek saptanmakta olup, yokluğu bildirilmemiştir. Burada ağırlıklı olarak T hücre yetmezliğinden ziyade antikor yapım bozukluğunun ön planda olduğu ve NK hücre yokluğu ile seyreden bir olgumuzun özellikleri sunulmuştur.

OLGU

Dört aylık kız hasta öksürük, hışıltı şikâyeti ile getirildi. İki aylıktan itibaren tekrarlayan oral monilyazis ve sinopulmoner enfeksiyonları olduğu, normal vaginal yolla 36 haftalık ve 2300 gram olarak doğduğu, göbeğinin 30 günlükken düştüğü, anne-babanın akraba olduğu, sağlıklı bir kız ve bir erkek kardeşinin olduğu, ailede benzer hastalık olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; mikrosefali [(baş çevresi 33 cm (<%3p)], oral monilyazis, bilaretal krepitan raller, kuş yüzü görünümü mevcuttu. Vücut ağırlığı 5300 gr (%3-10p), boyu 61cm (%10-25p) idi. Laboratuvar incelemesinde, anemi (Hb:7,1gr/dl), agamaglobulinemi, HLA-DR düşüklüğü (%2,8), NK hücre yokluğu (%0) ve B lenfosit (%0) yokluğu dikkat çekiciydi

(Tablo I). AntiHBs negatif (iki adet hepatit B aşısı yapılmış), PPD anerjik (BCG aşısı yapılmış) ve lenfoblastik transformasyon yanıtı normaldi (%80). Akciğer grafisinde timus gölgesi görülemedi ve sağ orta lobda ateletazisi mevcuttu. Anne, baba ve hastadan HLA doku grupları çalışıldı ve maternal engraftment saptanmadı. Genetik Anabilim Dalı ile birlikte değerlendirilen hastada, klinik ve laboratuvar bulgularıyla ESID-PAGID primer immün yetmezlik kriterlerine göre kuvvetle olası olarak *NBS* düşünüldü. Beş aylıkken başlayan bisitopeni (BK:2300/mm³, ANS:200/mm³, ALS:1600/mm³, Hb:11,9gr/dl, PLT:93000/mm³, MCV:87.6fL) nedeniyle yapılan kemik iliği incelemesinde blastik hücre gözlenmedi. Hastaya antibakteriyel, antifungal profilaksi ve üç haftada bir intravenöz immünglobulin (IVIG) (400 mg/kg/doz) replasman tedavisi başlandı. Altı aylıkken, BCG aşısının yapıldığı yerde 3x3 cm boyutlarında abse oluştu. Bu bölgeden alınan ARB ve Tbc PCR pozitif saptandığı için hastaya izoniazid, rifampisin ve etambutol başlandı ve tedavi 1 yıla tamamlandı. Hasta 2,5 yaşında iken tekrar değerlendirildiğinde nütropenisinin düzeldiği, periferik kanda B lenfosit oranının %0 dan %8'e yükseldiği, HLADR oranının (%10) ve bazal değere göre 24. saatte CD25 ekspresyonunun 10 kat arttığı, ancak tanı anında saptanan NK hücre yokluğunun ve ılımlı trombositopenisinin devam ettiği saptandı. Bu hastalarda radyasyona aşırı duyarlılık olduğu için malignite gelişimi açısından da düzenli takip edildi. Hasta halen genel durumu iyi ve sekiz yaşında olup, antibiyotik profilaksisi ve IVIG replasman tedavisi ile izlenmektedir (Şekil 1). Hastanın laboratuvar bulguları Tablo I'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Nijmegen Breakage Sendromlu hastamızın yüz görünümü.

Tablo I. Nijmegen Breakage Sendromlu olgumuzun laboratuvar bulguları

Parametre/ Normal değer	Başvuruda	2.5 yaş	8 yaş
BK (/mm ³)	5800 (6000-15000)	5600 (6000-15000)	3500 (4500-13500)
ANS (/mm ³)	1700 (>1500)	2700 (>1500)	1300 (>1500)
ALS (/mm ³)	3500 (>3000)	2500 (>1500)	1900 (>1500)
Hb (gr/dl)	7.1 (10.5-14)	11.3 (10.5-14)	13 (11-16)
Plt (/mm ³)	173000	93000	88000
IgG (mg/dl)	153 (294-1165)	506 (604-1941)	1020 (764-2134)
IgA (mg/dl)	5.5 (13.5-72)	5.8 (26-296)	283 (70-303)
IgM (mg/dl)	4.4 (33-154)	47.2 (71-235)	105 (69-387)
CD3+T (%)	92 (51-79)	91 (55-79)	86 (57-81)
CD4+T(%)	49 (31-54)	55 (26-49)	46 (24-47)
CD8+T(%)	38 (10-31)	26 (9-35)	37 (17-37)
CD19+B(%)	0 (14-44)	6 (11-31)	8 (10-27)
CD16/56+NK(%)	0 (5-23)	0 (5-28)	1 (8-28)
HLA-DR(%)	3 (15-48)	3 (18-38)	8 (17-31)
LBT(%)	80		80
CD25 Ekspresyonu		10 kat artış	
AntiHBs (mIU/ml)	Negatif		
İsohemaglutinin titresi	1/2	1/2	

BK: Beyaz küre, **ANS:** Mutlak nötrofil sayısı, **ALS:** Mutlak lenfosit sayısı, **LBT:** Lenfoblastik transformasyon

TARTIŞMA

Nadir görülen bir sendrom olan NBS'na sıklıkla immün yetmezlik kliniği de eşlik etmektedir (7,8). Hastaların üçte biri agamaglobulinemiktir ve %60'ında da bir veya birden fazla immünglobulin (Ig) veya IgG subgrup eksikliği saptanır (8,9). Hem hücrel ve hem de humoral bağışıklıkta bozukluk nedeniyle, özellikle solunum sisteminde tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar sık görülmektedir. Bu nedenle, NBS'lu olgular immün yetmezlik açısından mutlaka değerlendirilmelidirler. Bizim olgumuzda agamaglobulinemi mevcuttu. Bu durum ise kendini genellikle solunum yollarında tekrarlayan enfeksiyonlarla gösterir. Bizim hastamız da sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile başvurmuştu.

NBS'lu olgularda değişik immünolojik anormallikler bildirilmektedir. NBS1 gen ürünü olan nibrin, DNA çift sarmal kırıklarının tamirinde rol oynadığı için, nibrin eksikliğinde T ve B hücrelerin maturasyonunun bozulduğu düşünülmektedir (10). Başka bir deyişle, nibrinin doğuştan olan disfonksiyonu, ağır kombine immün yetmezlik benzeri bir tabloya yol açabilmekte ve kanser oluşumuna

yatkınlık yapmaktadır. Çoğunlukla hematolojik maligniteler görülmektedir. Wolska-Kuśnierz ve ark. nın (2) yaptığı bir çalışmada 149 hastanın 63 (%42)'ünde malignite tespit edilmiştir. Bunlardan hematolojik kökenli olanların; B hücreli non-hodgkin lenfoma, T hücreli non-hodgkin lenfoma, hodgkin lenfoma, Thücreli akut lösemi olduğu, diğerlerinin; medullablastom, nöroblastom, disgerminom ve tiroid kanseri olduğu saptanmıştır.

Nijmegen Breakage Sendromlu hastaların yaklaşık %95'inde CD4+T, CD8+T hücre sayıları ve %70'inde CD4+/CD8+T hücre oranında düşüklük, %60'nda NK hücre sayılarında yükseklik saptanır. Sebebini tam açıklayamamakla birlikte, bizim hastamızda beklenenin aksine NK hücreleri saptanamamıştı. Buna ek olarak, hasta çocukların %75'inde B hücre sayılarında düşüklük, buna eşlik eden humoral defektler görülür. Hastaların %25'inde normal veya artmış B hücre sayıları olabilese de, spesifik antikor yapım defektleri sıklıkla vardır (9). Tüm bu defektler IgM'den diğer sınıflara (IgG, IgA veya IgE) dönüşümde blok olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bizim olgumuzda da B hücre yokluğu saptandı.

İzlemde ise periferik kanda B hücrelerinin 2,5 yaşında düşük düzeyde seyretmesi, NBS'lu olgularda yaşa bağlı B hücre değişkenliklerinin olabileceğini, aralıklı olarak bu açıdan tetkik edilmeleri gerektiğini düşündürmüştür. Öte yandan, olgumuzda literatürde daha önce bildirilmemiş olan doğal öldürücü hücrelerin (NK) hiç saptanamama durumu ve buna B lenfosit yokluğunun eşlik ediyor olması ise farklı bir grup NBS'lu hastanın daha olabileceğinin ve hastalardaki immünolojik bozuklukların değişkenliğinin işareti olabilir. NBS'lu hastaların periferik kanda sadece T hücre anormallikleri açısından değil, olası B lenfosit ve NK hücre anormallikleri yönünden değerlendirilmelerinin de yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Nijmegen Breakage Sendromlu hastaların otopsilerinde timus küçüktür ve Hassal cisimciklerinden yoksundur (11). Lenf nodları normal yapıya sahiptir ancak lenfoid foliküller küçük ve germinal merkezlerinin sayısı azalmıştır. Bizim olgumuzda da akciğer grafisinde timus saptanmamıştır. NBS'nin karakteristik laboratuvar bulgusu kromozom instabilitesidir. Lenfosit ve fibroblastlarda radyasyona karşı duyarlılık olduğu gösterilmiştir.

Nijmegen Breakage Sendromunda tanı, karakteristik bulguların varlığına dayanmaktadır. Genellikle kromozom 7 ve 14'te kromozomal yeniden düzenlenmelerin yanı sıra radyasyona aşırı duyarlılığın gösterilmesi ile desteklenmektedir. Tanı, NBS 1 geninde mutasyonun gösterilmesiyle de kesinleştirilir (1). Ayırıcı tanıda ataksi telanjiektazi, Fanconi anemisi (12), RAD50 eksikliği (13), DNA ligaz I (14) ve 4 defekti (15), Sekel Sendromu (16) düşünülmelidir. Bizim olgumuzda klinik ve laboratuvar bulgularla NBS tanısı konulmuştur.

Nijmegen Breakage sendromu için spesifik bir tedavi yoktur. Aile ve bakıcılar, lenfoma ve diğer malignitelerin belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Bu hastalarda kromozomal instabilite nedeniyle radyoterapiden özellikle kaçınılmalıdır (17). Mevcut immün yetmezlik tablosuna göre, ağır kombine immün yetmezlik hastalarında olduğu gibi canlı aşların yaptırılmaması sağlanmalı, uygun antibakteriyel ve antifungal profilaksi, gerekirse IVIG replasman tedavisi başlanmalıdır. Enfeksiyonlara bağlı komplikasyonları engellemek için NBS'lu olguların, eşlik eden immün yetmezlik yönünden erken dönemde değerlendirilmesi uygun olacaktır. Olgumuzda da enfeksiyonlardan korunmak için, agammaglobulinemisi sebebiyle, erken dönemde IVIG replasmanı başlanmış,

immünolojik yönden klinik ve laboratuvar takibi yapılmıştır. Ayrıca hastalarda hematolojik maligniteler ve immün yetmezlik nedeniyle kemik iliği nakli gerekebilmektedir (2).

Bu olgunun sekiz yıllık uzun süreli izlemi, NBS'lu hastalarda zamanla değişebilen immünolojik bulguların olabileceğini ve izlemde immün sistemin aralıklı olarak değerlendirilmesi gerektiğini gösteren önemli bir gözlem olmuştur. Olgumuzda saptanan doğal öldürücü hücre yokluğu ise literatürde bir ilk olması açısından değerlidir.

KAYNAKLAR

1. Varon R, Seemanova E, Chrzanowska K, Hnateyko O, Piekutowska-Abramczuk D, Krajewska-Walasek M, et al. Clinical ascertainmen of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657 del 5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet* 2000;8:900-2.
2. Wolska-Kuśnierz B, Gregorek H, Chrzanowska K, Piątosza B, Pietrucha B, Heropolitańska-Pliszka E, et al. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options - a Retrospective Analysis. *J Clin Immunol* 2015;35:538-49.
3. Pastorczak A, Szczepanski T, Mlynarski W; International Berlin-Frankfurt-Munster (I-BFM) ALL host genetic variation working group. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *Eur J Med Genet* 2016;59:126-32.
4. Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM, vanMunster PJ, Bakkeren JA, Taalman RD. A new chromosomal instability disorder: The Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:557-64.
5. Digweed M, Sperling K. Nijmegen breakage syndrome: Clinical manifestation of defective response to DNA double-strand breaks. *DNA Repair (Amst)* 2004;3:1207-17.
6. Antoccia A, Kobayashi J, Tauchi H, Matsuura S, Komatsu K. Nijmegen breakage syndrome and functions of the responsible protein, NBS1. *Genome Dyn* 2006;1:191-205.
7. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000;82:400-6.
8. Chrzanowska KH, Kleijer WJ, Krajewska-Walasek M, Białecka M, Gutkowska A, Goryluk-Kozakiewicz B, et al. Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency, and chromosomal instability: The Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet* 1995;57:462-71.
9. Gregorek H, Chrzanowska KH, Michalkiewicz J, Syczewska M, Madaliński K. Heterogeneity of humoral immune abnormalities in children with Nijmegen breakage syndrome: An 8-year follow-up study in a single centre. *Clin Exp Immunol* 2002;130:319-24.

10. Carney JP, Maser RS, Olivares H, Davis EM, Le Beau M, Yates JR 3rd, et al. The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: Linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. *Cell* 1998;93:477-86.
11. Van de Kaa CA, Weemaes CM, Wesseling P, Schaafsma HE, Haraldsson A, De Weger RA. Postmortem findings in the Nijmegen breakage syndrome. *Pediatr Pathol* 1994;14:787-96.
12. Atay AA, Azik FM, Sarici SÜ, Okutan V, Eker İ, Kürekçi AE. Nijmegen kırık sendromu: Olgu sunumu. *Gülhane Tıp Dergisi* 2010;52:205-7.
13. Waltes R, Kalb R, Gatei M, Kijas AW, Stumm M, Sobeck A, et al. Human RAD50 deficiency in a Nijmegen breakage syndrome-like disorder. *Am J Hum Genet* 2009;84:605-16.
14. Webster AD, Barnes DE, Arlett CF, Lehmann AR, Lindahl T. Growth retardation and immunodeficiency in a patient with mutations in the DNA ligase I gene. *Lancet* 1992;339:1508-9.
15. Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov AP. Ligase IV syndrome. *Eur J Med Genet* 2009;52:373-8.
16. Griffith E, Walker S, Martin CA, Vagnarelli P, Stiff T, Vernay B, et al. Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling. *Nat Genet* 2008;40:232-6.
17. Taalman RD, Jaspers NG, Scheres JM, de Wit J, Hustinx TW. Hypersensitivity to ionizing radiation, in vitro, in a new chromosomal breakage disorder, the Nijmegen Breakage Syndrome. *Mutat Res* 1983;112:23-32.