

# Foliküler Lenfoma Tanısı Konulan Nijmegen Kırık Sendromu

## Follicular Lymphoma and Nijmegen Breakage Syndrome: Case Report

Yeter DÜZENLİ KAR,<sup>a</sup>  
Zeynep Canan ÖZDEMİR,<sup>a</sup>  
Özcan BÖR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD,  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 19.02.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 31.05.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Yeter DÜZENLİ KAR  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD,  
Eskişehir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
yeterduzenli@yahoo.com

**ÖZET** Nijmegen Kırık Sendromu, nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir kromozomal kararsızlık sendromudur. Belirgin özellikleri; mikrosefali, büyüme geriliği, bağışıklık yetersizliği, maligniteye yatkınlık ve X-ışınlarına aşırı duyarlılık olmasıdır. On dört yaşında erkek hasta, boynunda iki aydır devam eden şişlik yakınması ile başvurdu. Fizik bakıda boynun her iki tarafında ve koltuk altında en büyüğü 3x2 cm boyutunda olan, çok sayıda büyümüş lenf bezleri vardı. Baş mikrosefalik görünümde idi. Alın geriye doğru eğimli, palpebral fissürler yukarı doğru çekik görünümde idi. Mandibulada gerilik ve mikrognatisi mevcuttu. Lenf nodu biyopsisi ile Foliküler tip Non Hodgkin lenfoma tanısı konuldu. İmmünglobulin düzeyleri düşük saptandı. Hematolojik maligniteye eşlik eden humoral immun yetersizlik ve yüz görünümü nedeni ile ön tanıda Nijmegen Kırık Sendromu düşünüldü. Genetik mutasyon analizi ile NBS1 geninde homozigot 657del5 mutasyonu saptandı. Malignite tanısı konulan çocuk hastaların maligniteye yatkınlık yaratan sendromlar açısından dikkatle incelenmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla olgu sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk; lenfoma; nijmegen kırık sendromu

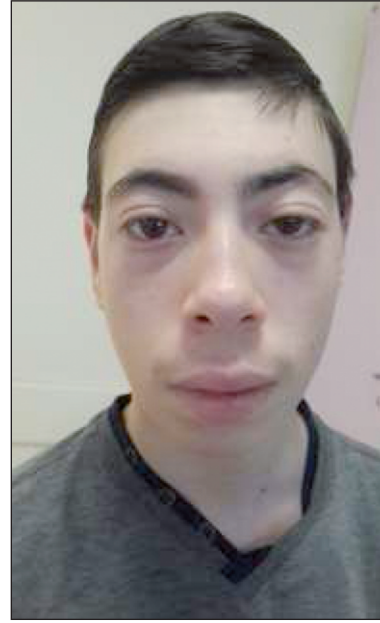
**ABSTRACT** Nijmegen Breakage Syndrome is a rare, autosomal recessive chromosomal instability syndrome. The disease is characterized by microcephaly, growth retardation, immunodeficiency, predisposition to lymphoid malignancy, increased sensitivity to ionizing radiation. A 14-year-old male patient was admitted with the complaint of a swelling in the neck for two months. Physical examination revealed bilateral cervical and axillary multiple enlarged lymph nodes. He had pronounced microcephaly, sloping forehead, upward slanting of palpebral fissures, receding mandible and micrognathia. Follicular type Non-Hodgkin's lymphoma was diagnosed based on the lymph node biopsy. His immunoglobulin levels were low. Nijmegen Breakage Syndrome was considered due to hematological malignancy accompanied by humoral immunodeficiency and the typical facial appearance. Homozygous 657del5 mutation was detected in the NBS1 gene by genetic mutation analysis. This case is presented to emphasize that a careful investigation should be made in terms of predisposing syndromes for malignancy in children diagnosed with malignancy

**Keywords:** Child; lymphoma; nijmegen breakage syndrome

**N**ijmegen Kırık Sendromu, lenfoproliferatif hastalık riskinin arttığı ve bağışıklık yetersizliği ile belirgin, otozomal resesif geçen bir kromozomal kararsızlık sendromudur.<sup>1</sup> Ender görülen bir sendromdur ve sıklığının 1/100.000 canlı doğum olduğu ön görülmektedir, özellikle Doğu Avrupa'da sıklığın arttığı bilinmektedir.<sup>2</sup> Nijmegen Kırık Sendrom'lu hastaların %90'ında kromozom 8q21 bandında yerleşen NBS1 geninde homozigot 657del5 mutasyonu bulunmaktadır.<sup>3</sup> Çocukluk çağında özellikle lenforetiküler maligniteler sık görülmektedir.<sup>4</sup>

## OLGU SUNUMU

Bu olgu sunumu için hastanın babasından yazılı olarak bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. On dört yaşında erkek hasta, iki aydır devam eden boyunda lenf bezi büyümesi nedeni ile kliniğimize gönderildi. Eşlik eden yakınması yoktu. İki yaşından başlayarak mikrosefali ve büyüme gelişme geriliği nedeniyle izlendiği, ancak tanı konulamadığı ve sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olduğu kaydedildi. İki yaşında yürümeye başladığı, 7 yaşında anlaşılır cümleler kurabildiği, şu anda özel eğitim sınıfında eğitim gördüğü öğrenildi. Fizik bakıda, baş çevresi 43,5 cm (<-2 SD), beden ağırlığı 31 kg (<5 p), boy 156 cm (< 5 p), boya göre beden ağırlığı standartın %70-80'i arasında idi. Başta belirgin küçük görünümde, alın geriye doğru eğimli, palpebral fissürler yukarıya doğru çekik, burun ve filtrum uzun görünümde idi. Mandibulada gerilik ve mikrognatisi vardı (Resim 1 ve 2). Boyunda iki taraflı ve koltuk altında iki taraflı en büyüğü 3x2 cm boyutunda çok sayıda, biribiri ile yapışık ve sert kıvamda büyümüş lenf bezi palpe edildi. Lenf bezleri üzerinde kızarıklık, ısı artışı yoktu. Kan immunglobulin düzeyleri belirgin şekilde düşüktü. IgG: 137 mg/dL (851-1323), IgM: 34,2 mg/dL (77-164), IgA: 26 mg/dL (83-177). Lenfosit alt gruplarının yüzdesi normal aralıkta idi. Görüntülemelerde diyafragmanın her iki tarafında yaygın, pozitron emisyon tomografide aktivite tutulumu olan patolojik boyutta büyümüş lenf bezleri olduğu gösterildi. Boyundan alınan lenf bezi biyopsisinde folliküler B hücreli lenfoma saptandı. Hastanın tipik yüz görünümü, büyüme gelişme geriliği, sık enfeksiyon geçirme öyküsü ve humoral immun yetersizliği olması nedeniyle klinik olarak Nijmegen Kırık Sendromu olduğu düşünüldü. Genetik analiz için örnek gönderildi. Homozigot c.657\_661del5 mutasyonu tespit edildi. Nijmegen Kırık Sendromu tanısı konuldu. Non-Hodgkin lenfoma Berlin Frankfurt Münster 95 (NHL BFM 95) kemoterapi protokolü başlandı. İmmun yetersizliği olduğu için 0.4 g/kg'dan (üç haftada bir) intravenöz immunglobulin, antifungal ve florokinolon profilaksisi eklendi. Altı aylık tedavi sonunda yapılan görüntülemelerde hastalığının remisyonunda olduğu saptandı. Hasta şu anda tedavisini



**RESİM 1:** Başta belirgin küçük görünümde, alın geriye doğru eğimli, palpebral fissürler yukarıya doğru çekik, burun ve filtrum uzun görünümde.



**RESİM 2:** Alın geriye doğru eğimli, mandibula geri yerleşimli ve mikrognatisi görünümü.

tamamlamış olup izlenmeye devam edilmektedir. Bu olgu sunumu için hastanın babasından yazılı onam alınmıştır.

## TARTIŞMA

Nijmegen kırık sendromu, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir kromozomal kararsızlık sendro-

mudur.<sup>4</sup> Kromozom 8q21 üzerindeki NBS1 geninde 5bp del ile belirgindir. Mutasyon, DNA çift zincir kırıklarının tamir işlevinde rol oynayan nibrin proteininin işlev bozukluğu ile sonuçlanır. DNA çift zincir kırıkları tamir edilemez ve birikir. Biriken kromozomal atıklar nedeni ile hastalığın belirgin özellikleri oluşur.<sup>5</sup>

Bu hastalığın belirgin klinik özellikleri tipik yüz görünümü, immun yetersizlik, hafif-ılımlı gelişme geriliği, prematür ovaryan yetersizlik, iyonize radyasyona artmış hassasiyet, 20 yaşından önce malignite gelişimidir.<sup>1,6</sup> Tipik yüz görünümü; alnın geride olması, yüzün orta kısmında belirginlik, mandibulada gerilik, uzun burun, uzun filtrum, yukarı çekik palpebral fissürler ve ilerleyici mikrosefali-dir.<sup>1,7</sup> Bizim hastamız da bu özelliklere sahipti. Bu hastalarda ön fontanelin doğumda zorlukla palpe edildiği ve birkaç hafta içinde kapandığı bilinmektedir. Oksipitofrontalden yapılan baş çevresi ölçümleri aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında - 2 SD altındadır ve yaş ilerledikçe -9 SD' ye kadar düşebilir. Bu hastalarda mikrosefaliye genellikle zeka geriliğinin eşlik etmemesi mikrosefalinin eşlik ettiği diğer sendromlardan önemli bir farkıdır.<sup>1</sup> Ancak literatürde bu hastalarda hafif orta düzeyde zeka geriliği olabileceği bildirilmektedir. Bizim hastamızın da baş çevresi -2 SD altında idi ve öğrenme güçlüğü nedeni ile özel eğitim almakta idi.

Hastaların çoğunda zamanla ciddi bir humoral ve hücrel immun yetersizlik gelişir. Sıklıkla sinopulmoner enfeksiyonlar görülür. Humoral immun yetersizlik, agamaglobulinemiden hafif bir immun yanıt eksikliğine kadar değişen aralıkta olabilir.<sup>6</sup> Bizim hastamızın öyküsünde de sık üst solunum yolu enfeksiyonu vardı ve immunglobulin düzeyleri belirgin düşüktü. Bu hastalığın gidişini ve yaşam süresini etkileyen en önemli etmen erken yaşta gelişen malignitelerdir.<sup>8</sup> Özellikle çocukluk döneminde lenforetiküler maligniteler sık görülürken, hepatoma, malign meningiom, gonadoblastom, medulloblastom ve rabdomiyosarkom da görülebilmektedir.<sup>4</sup> Lenfoid maligniteler içinde en sık görülenler diffüz büyük B hücreli lenfoma ve T hücreli lenfoblastik lenfomadır. Literatürde belirtildiği gibi çocuklarda hastalığın evresine uygun,

çoklu kemoterapik ajan kullanımı ile Hodgkin dışı lenfomalar başarılı bir şekilde tedavi edilebilmekte ve %80 oranında kür sağlanmaktadır.<sup>9</sup> Ancak Nijmegen kırık sendromu gibi kromozomal kararsızlık ve bağışıklık yetersizliğinin eşlik ettiği maligniteli hastalarda yaşamı tehdit eden şiddetli toksisite ve sekonder malignite gelişme riski vardır.<sup>10</sup> Literatürde Nijmegen Kırık Sendromu ve Non Hodgkin Lenfoması olan olgular için önerilen özgün bir tedavi protokolü yoktur.

Bozena Dembowska-Baginska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da Nijmegen Kırık Sendromu ve Non Hodgkin Lenfoma tanısı alan 17 hastanın Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) ya da lenfoid malignite B (LMB) tedavi protokollerine göre tedavi edildiği, ancak özellikle mukozit ve sindirim sistemi yan etkileri şiddetli olan metotreksat, siklofosfamid, DNA topoizomeraz II inhibitörleri gibi kemoterapötik ajanların dozlarının ilk kemoterapi protokolünde azaltılarak verildiği, kişinin bireysel toleransına göre bir sonraki kürde dozunun arttırıldığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada yedi hastanın önerilen dozun %80 ve fazlasını aldığı, bu hastaların altısının hayatta olduğu, 10 hastanın ise %80'den azını aldığı ve hepsinin öldüğü, 11 ölümden ikisinin tedavi komplikasyonlarına bağlı olduğu, diğerlerinin ise birincil hastalığın ilerlemesi ya da yinelemesi nedeniyle olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda önerilen dozun %80 ve daha fazlasının verilmesi ile oluşan yan etkilerin baş edilebilir olduğunu bildirmişlerdir.<sup>9</sup> NHL BFM protokolüne göre de bu hastalarda metotreksat, alkilleyici ajanlar ve epipodofilotoksinlerin dozunun azaltılması önerilmektedir. NHL BFM 95 protokolüne göre evre III lenfoma tedavisi olarak önerilen 2 farklı tedavi şekli vardır. Hastamızda daha az yoğunlukta kemoterapötik içeren tedavi şeması tercih edildi. Ayrıca literatürde önerildiği gibi antifungal ve florokinolon profilaksisi yapıldı. Kemoterapi süresince 3 haftada bir intravenöz immünglobulin verildi.

Tedavi süresince kemoterapi ile ilişkili ciddi toksisite gelişmedi. Yaşamı tehdit eden enfeksiyon gelişmedi. İyonize radyasyona hassas olduğu bilindiğinden hastanın kontrol görüntüleme tetkikleri olarak manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi tercih edildi.

Ayrıca bu sendromun olduğu maligniteli bireylerde allojenik kök hücre naklinin alternatif bir tedavi şekli olabileceği ve sekonder malignite gelişiminden de koruyabileceği bildirilmektedir.<sup>8</sup> Ancak yine de Nijmegen Kırık Sendromuna sahip bireylere, kromozomal kararsızlık ve kök hücre nakli sonrası komplikasyonların ciddi seyretmesi nedeniyle kök hücre nakli rutin olarak önerilmektedir. Ciddi immün yetersizlik olması ya da rezistan-relaps eden malignitesinin olması ya da sekonder malignite gelişmesi durumunda önerilmektedir.<sup>6,7</sup>

Sonuç olarak; hematolojik maligniteli çocuklar maligniteye eğilim yaratan hastalıklar açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Eşlik eden immün yetersizlik, kromozomal instabilite gibi durumlarda tedavi ve izlem programında deği-

şikliğe gidilmesi gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

#### Yazar Katkıları

**Fikir:** Yeter Düzenli Kar, Zeynep Canan Özdemir, Özcan Bör; **Tasarım:** Yeter Düzenli Kar, Zeynep Canan Özdemir, Ö.B.; **Denetleme:** Yeter Düzenli Kar, Zeynep Canan Özdemir; **Kaynaklar:** Yeter Düzenli Kar, Zeynep Canan Özdemir; **Malzemeler:** Yeter Düzenli Kar; **Veri toplanması ve/veya işlenmesi:** Yeter Düzenli Kar; **Analiz ve veya yorum yapma:** Yeter Düzenli Kar, Zeynep Canan Özdemir, Özcan Bör; **Literatür taranması:** Yeter Düzenli Kar, Zeynep Canan Özdemir; **Yazıyı yazan:** Yeter Düzenli Kar, Zeynep Canan Özdemir; **Eleştirel inceleme:** Zeynep Canan Özdemir, Özcan Bör.

## KAYNAKLAR

1. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:13.
2. Salewsky B, Hildebrand G, Rothe S, Parplys AC, Radszewski J, Kieslich M, et al. Directed alternative splicing in Nijmegen breakage syndrome: proof of principle concerning its therapeutic application. *Mol Ther* 2016;24(1):117-24.
3. Chrzanowska KH, Piekutowska-Abramczuk D, Popowska E, Gładkowska-Dura M, Małydk J, Syczewska M, et al. Carrier frequency of mutation 657del5 in the NBS1 gene in a population of Polish pediatric patients with sporadic lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2006;118(5):1269-74.
4. Seemanová E, Jarolim P, Seeman P, Varon R, Digweed M, Swift M, et al. Cancer risk of heterozygotes with the NBN founder mutation. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(24):1875-80.
5. Atay A, Azik FM, Sarici S, Okutan V, Eker I, Kurekci A. [Nijmegen breakage syndrome: a case report]. *Gulhane Med J* 2010;52(3):205-7.
6. Pastorczak A, Szczepanski T, Mlynarski W. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *Eur J Med Genet* 2016;59(3):126-32.
7. Wolska-Kuśniercz 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(6):538-49.
8. Pasic S, Vujic D, Fiorini M, Notarangelo LD. T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma in Nijmegen breakage syndrome. *Haematologica* 2004;89(7):e91-e92.
9. Dembowska-Bagińska B, Perek D, Brożyna A, Wakulinska A, Olczak-Kowalczyk D, Gładkowska-Dura M, et al. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):186-90.
10. Varon R, Seemanova E, Chrzanowska K, Hnateyko O, Piekutowska-Abramczuk D, Krajewska-Walasek M, et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet* 2000;8(11):900-2.