

Familiyal Hemofagositik Lenfohistiozisli Bir Olguda Yeni Birleşik Heterozigot STXBP2 Mutasyonu

A Novel Compound Heterozygous STXBP2 Mutation in a Case with Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Ayşenur BAHADIR, Erol ERDURAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye



ÖZET

Familiyal veya primer hemofagositik lenfohistiositozis (FHLH) nadir görülen otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. FHLH genellikle infant döneminde tanı almakta, ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni ve daha az sıklıkta santral sinir sistemi tutulumu ile karakterizedir. Hastalığın kesin tanısı hastalığa neden olan mutasyonun gösterilmesi ile konur. FHLH ile ilgili bilinen genetik mutasyonlar; perforin (PRF1; FHLH 2), UNC13D (FHLH 3), syntaxin 11 (STX11; FHLH 4), syntaxin-binding protein 2 (STXBP2; FHLH 5) ve bilinmeyen 9q21.3-q22 (FHLH 1) kromozomunda lokalize gen mutasyonlarıdır. STXBP2 (FHLH 5) mutasyonu infant döneminde sıklıkla gastroenterit sonrası görülen genellikle kötü seyirli bir HLH tipidir. Biz de kliniğimize akut hepatit tablosu ile başvuran ve HLH tanı kriterlerini sağlayan, HLH 2004 tedavi protokolü sonrası ishal ve SSS tutulum bulguları ile nüks izlenen altı aylık bir infanti yeni birleşik heterozigot STXBP2 mutasyonu saptanması nedeniyle sunduk.

Anahtar Sözcükler: Familiyal hemofagositosis, Infant, STXBP2 Arginin 235Prolin, STXBP2 İzolosin19 Treonin

ABSTRACT

Familial or primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHLH) is a rare genetic disease with autosomal recessive inheritance. FHLH is usually diagnosed during infancy and it is characterized by fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia and less often involvement of the central nervous system. One of the diagnostic criteria is demonstrating a previously known mutation. Known gene mutations related to FHLH are perforin (PRF1; FHLH 2), UNC13D (FHLH 3), syntaxin 11 (STX11; FHLH 4), syntaxin-binding protein 2 (STXBP2; FHLH 5) and unknown gene mutations localized on chromosome 9q21.3-q22 (FHLH 1). The STXBP-2 (FHLH 5) mutation is a poor prognosis HLH type frequently seen in infants after gastroenteritis. We detected a novel compound heterozygous STXBP2 mutation in a six-month-old infant presenting with acute hepatitis and meeting the HLH diagnostic criteria and who developed reactivation with diarrhea and CNS involvement findings after the HLH 2004 treatment protocol was used.

Key Words: Familial hemophagocytosis, Infants, STXBP2 Arginine 235Proline, STXBP2 Izoleucine19 Threonine

GİRİŞ

Familiyal veya primer hemofagositik lenfohistiositozis (FHLH) nadir görülen otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (1-3). FHLH ile ilgili bilinen gen mutasyonları; perforin (PRF1; FHLH 2), UNC13D (FHLH 3), syntaxin 11 (STX11; FHLH 4), syntaxin-binding protein 2 (STXBP2; FHLH 5) ve bilinmeyen 9q21.3-q22 (FHLH 1) kromozomunda lokalize gen mutasyonlarıdır (2,4,5).

Son yıllarda FHLH 5 Orta doğu veya Türk orijinlerinde akraba evliliğinin fazla görülmesine bağlı olarak daha fazla rapor edilmeye başlanmıştır (3,6). MUNC 18-2 Sitotoksik T lenfositlerin ve doğal öldürücü (natural killer-NK) hücrelerinin plazma

membranındaki sitotoksik granüllerin füzyonu için önemli proteinlerden biridir. STXB2'nin kodladığı Munc 18-2, syntaxin 11'e ve plazma membranı ile membran veziküllerinin solubil N-etilmaleimid-sensitif faktör bağlayıcı protein reseptör (SNARE) aracılı füzyonunu düzenleyen SNARE kompleksine bağlanır. MUNC 18-2 mutasyonu sitotoksik granüllerin sekresyonunu bozar ve FHLH tip 5 hastalığı oluşumuna neden olur (7,8). FHLH genellikle infant döneminde tanı almakta ve tedavi edilmediğinde öldürücü olmaktadır. 2009' da revize edilen tanı kriterlerine göre FHLH için önerilen yeni kriterler; 1. HLH'nin moleküler tanısının koyulması, 2. Veya dört maddeden en az üçünün olması: a- ateş, b-splenomegali, c-sitopeni(en az iki seride), d-hepatit.

3. Ve dört maddeden en az birinin olması: a-hemafagositoz, b-ferritin yüksekliği, c-sIL2R alfa yüksekliği, d-natural killer (NK) fonksiyonunun çok azalması ya da yokluğu, 4. Diğer destekleyici bulgular: a-hipertrigliseridemi, b-hipofibrinojenemi, c-hiponatremi (7). FHLH'nin tedavisinde kortikosteroid, epipodoflotoksin ve siklosporinden oluşan kemoimmünoterapi kullanılmaktadır. Ancak genetik bozukluk saptanan olgularda kemoimmünoterapi tek başına yeterli olmadığından HLA uygun verici varlığında allogeneik hematopoeik kök hücre nakli (HKHN) ile tam düzelme sağlanabilmektedir (1,2,9,10). Sunulan olguda saptandığı gibi STXBP2 (FHLH 5) mutasyonu infant döneminde sıklıkla gastroenterit sonrası görülen genellikle kötü seyirli bir HLH tipidir. Biz de kliniğimize akut hepatit tablosu ile başvuran ve HLH tanı kriterlerini sağlayan, HLH 2004 tedavi protokolü sonrası ishal ve SSS tutulum bulguları ile nüks izlenen altı aylık bir infantı yeni birleşik heterozigot STXBP2 mutasyonu saptanması nedeniyle sunduk.

OLGU SUNUMU

Altı aylık erkek çocuk bir haftadır aralıklı devam eden 38 °C ateş, huzursuzluk şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde subkostal karaciğer 10 cm, dalak 9 cm ele geliyordu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hemogloblin 9.2 g/dL, beyaz küre sayısı 7600 / μ L, absölu nötrofil sayısı 1300 / μ L, trombosit 25000 / μ L, sedimentasyon hızı 2 saat (0-20), ferritin 880.9 mmol/L, aspartat transaminaz 613 U/L, alkalen transferaz 871 U/L, laktat dehidrojenaz 1353 U/L, trigliserit 344 mg/dL, sodyum 132 mmol/L, kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemesi normaldi. Kemik iliği aspirasyonunda hemafagositoz izlendi. Hastaya hemofagositik lenfhistiositozis (HLH) tanısı koyularak HLH-2004 protokolü (deksametazon, etoposid, siklosporin, intratekal methotreksat ve prednizolon) başlandı. Hastanın HLH-2004 protokolüne göre tedavisi 40 haftaya tamamlandı ve kesildi. Tedavi kesildikten yaklaşık 2 hafta sonra hastanın dirençli ateşi, bir gündür olan ishali olması nedeni ile başvurdu. Hastanın yapılan değerlendirilmesinde HLH reaktivasyonu olarak düşünöldü ve tekrar tedaviye başlandı. Hastanın tedavi sonrası ateşi düştü, klinik bulguları düzeldi. Hastanın tanı aldığıında bir yaşından küçük olması, tedavi kesilince hastalığın reaktive olmasından dolayı primer HLH olarak düşünöldü ve HLH açısından genetik analiz yapıldı. Uygun donör bulunamadığı için allogeneik HKHN yapılamadı. Hastanemizde üç yaşına kadar tedavisi kesilmeden takip edilmeye devam edildi.

Hastanın polikliniğimize son başvurusunda yapılan muayenesinde ayaklarında güçsüzlük, yürümede zorluk şikayeti olması nedeni ile çekilen kranial MR da bilateral serebellar derin beyaz cevherde, bilateral serebral subkortikal ve derin beyaz cevherde simetrik olmayan T2 ve fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) görüntülerde hiperintens fokal silik sinyal artışları izlendi ve HLH'nin kranial tutulumu olarak rapor edildi. Hastanın kranial tutulumuna yönelik intratekal tedavi (intratekal methotreksat ve prednizolon) verildi. Hasta şu anda 3 yaşında olup HLH-2004

protokolüne göre 82. hafta tedavisini almış olup, tedavisine devam edilmektedir.

Hastamız birinci ve tek çocuk olup anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Hastamızın anne, baba ve kendisinden gönderilen genetik analizi sonucunda STXBP2 heterozigot mutasyonu saptandı. Annenin genetik testi c.56T>C;p.11e19Thr heterozigot, babanın genetik testinde c.704G>C;p.Arg235Pro heterozigot ve hastamızda c.56T>C;p.11e19Thr ve c.704G>C;p.Arg235Pro birleşik heterozigot mutasyon saptandı.

TARTIŞMA

Famlyal hemofagositik lenfhistiositozlu olgularda saptanan bazı mutasyonlar bazı etnik gruplarda daha sık görölmektedir. PRF1 (FHLH 2) Türk, Afrikalı/ Afrikalı-Amerikalı ve Japon orijinli hastalarda daha sık rapor edilmiştir. STX11(FHLH 4) Türk, Kürt, Lübnan orijinli hastalarda rapor edilmiştir (4,11). STXBP2 (FHLH 5) ise yeni tanımlanmaya başlanmış olup, Stadt ve ark. (12) tarafından Türkiye, Suudi Arabistan, Avrupa orijinli 12 hastada rapor edilmiştir. Cote ve ark. (13) ise Türkiye, Suudi Arabistan, ve Filistin orijinli 9 hastada rapor etmişlerdir. Bu bölgelerde en sık c.1430C>T (p.Pro477Leu) mutasyonu ve c.1247-1G>C (p.Va1417LeufsX126) mutasyonu saptanmış. FHLH5 hastalarından 1430C>T mutasyonu saptanan olguların erken tanı alıp hızlı öldükleri bildirilmiştir (12,13). Japonya'da Nagai ve ark. (14) tarafından iki olguda STXBP2 mutasyonu saptanmış ve bu olguların erken infant döneminde tanı aldığı izlenmiştir. Ayrıca sitotoksik T lenfosit aktivitesi ve NK hücre aktivitesi düşük bulunmuştur. Cetica ve ark. (15) STXBP2 mutasyonu ile ilgili yaptıkları bir araştırmada 28 hastadan 4'ünde STXBP2 mutasyonu saptamışlar. Bu olguların orijini diğer olgulardan farklı olarak İtalya, İngiltere, Kuveyt ve Pakistan'mış. Bu olgulardan İtalyan orijinli olan olgu 4 yaşında tanı almış ve nötrofil sayısı normalmiş. Ancak bu olgunun santral sinir sistemi tutulumu mevcutmuş ve uygun donör bulunamadığı için tanıdan 7 ay sonra hasta kaybedilmiş. Diğer üç olgunun tanı yaşı bir yaş altıymış ve santral sinir sistemi tutulumu yokmuş, 3 hastaya allogeneik HKHN yapılmış. Bir olgu allogeneik HKHN sonrası enteropati gelişimine bağlı 2 yaş 8 aylıkken kaybedilmiş. Diğer 2 olgu (yaşları 3 yaş 6 ay, 2 yaş 8 ay) halen yaşamaktaymış (15).

STXBP2 mutasyonu ile ilgili genotip-fenotip korelasyonu ile ilgili çalışmalar yeni yapılmaya başlanmıştır. Pagel ve ark. (16) 185 değişik etnik orijinli FHLH olgularını STXBP2 mutasyonu açısından taramışlar ve STXBP2 mutasyonunun genetik ve klinik spektrumunu değerlendirmişler. Otuz yedi hastada bialellik mutasyon tespit edilmiş. Ekson 15 splite mutasyonu saptanan olgularda klinik bulguların daha belirgin olduğu görölmüş. Olguların ortalama yaşı 4.1 bulunmuş. Ayrıca bu gruptaki olguların sitotoksik T lenfosit ve NK hücrelerin sitotoksik fonksiyon ve degranülasyonunun diğer olgulara göre daha az azaldığı izlenmiş. FHLH5 hastalarında sensörinöral işitme kaybı, anormal kanama, ciddi diyare gibi bazı atipik özellikler göröldüğünü rapor etmişler (16).

Kaya ve ark. (6) hemofagositik lenfohistiositosisli 52 Türk olguyu taramışlar ve 14 FHLH'li olguda, perforin (5 olgu), syntaksin 11(4 olgu) ve STXBP2 (3 olgu) mutasyonunun daha çok görüldüğünü rapor etmişler. Homozigot STXBP2 mutasyonu tespit edilen olguların tanı yaşı 9-25 ay arasında değişmekteymiş ve iki olgu tanıdan sonra 3 ay içinde ölmüş. Kaybedilen olgulardan birinin ilk başvurusu dirençli diyareymiş ve takibinde FHLH5 tanısı koyulmuş (6).

Türk hastalarda şimdiye kadar p.I1e232del mutasyonu iki olguda ve c.1214G>A(p.Arg405Gln) mutasyonu bir olguda izole edilmiş (9). Bizim hastamızda saptanan anneden c.56T>C;p.Ile19Thr mutasyonu, babadan c.704G>C;p.Arg235Pro mutasyonu ise şimdiye kadar rapor edilmemiştir. Munc 18-2 proteinindeki defekte bağlı ortaya çıkan STXBP2 mutasyonunda defektif selüler sitotoksinite ve defektif degranülasyon izlenmektedir. Bizim olgumuzda birleşik heterozigot STXBP2 mutasyonu saptandı. T hücre ve NK hücrelerinde degranülasyon değerlendirilmesini yapıldı ve her iki hücrede de defektif degranülasyon izlendi.

Hastanın tanı anında hemoglobin ve trombosit sayısı düşüktü, bisitopenisi mevcuttu, ateş, splenomegali (9 cm), hepatit (aspartat transferaz 613 U/L alkalen transferaz 871 U/L), kemik iliğinde hemofagositoz, ferritin yüksekliği (880.9 mmol/L), hipertrigliseridemi, hafif hiponatremisi (132 mmol/L) mevcuttu. HLH 2004 tedavi protokolününün 40 haftası tamamlandıktan 2 hafta sonra reaktivasyon görüldüğünde hastanın ishal şikayeti olduğu görüldü. STXBP2 mutasyonuna sahip bireylerde ishalin sık görüldüğü rapor edilmiştir (6,16). Bizim olgumuzda da nüks sırasında çok dirençli olmayan 1-2 gün süren ishal izlendi ve HLH tedavisi başlayınca hemen düzeldi. Santral sinir sistemi tutulum bulgularını klinik ve radyolojik olarak 3 yaşında saptadık. Literatürdeki olguların çoğu gibi bir yaş altı tanı almasına ve HKHN yapılamamasına rağmen hâlâ hayatını devam ettirmektedir. Ancak tedavi kesildiği zaman hastalığın reaktif olması nedeni ile uygun akraba dışı verici bulunana kadar kemoterapi protokolünü alması planlanmıştır.

STXBP2 mutasyonu ile ilgili yayınlar son yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Bu mutasyon özellikle Türk olgularda daha sık rapor edilmektedir. Bizim olgumuzun anne ve babası arasında akrabalık olmamasına rağmen her ikisinde de heterozigot STXBP2 mutasyonu saptanmıştır. Ayrıca sunulan olguda ilk tanı anında akut hepatit tablosu ile başvurusu FHLH tip 5 in sıklıkla bildirilen gastroenterit yanısıra akut hepatit kliniği ile de başvurabileceğine işaret etmektedir.

TEŞEKKÜR

Hastamızın genetik analizini çalışan Karolinska Üniversitesi Klinik Genetik Departmanından Prof Dr Magnus Nordenskjöld'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Busiello R, Fimiani G, Miano M G, Arico M, Santoro A, Ursini M V, et al. A91V Perforin variation in healthy subjects and FHLH patients. *Int J Immunogenet* 2006; 33:123-5.
- zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, et al. Mutations spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Molecular and functional analyses of PRF 1, UNC 13D, STX11, and RAB27A. *Hum Mutat* 2006;27:62-8.
- Balta G, Okur H, Unal S, Yarali N, Gunes A, Unal S, et al. Assessment of clinical and laboratory presentations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis patients with homozygous W374X mutation. *Leuk Res* 2010; 34:1012-7.
- Marsh R A, Satake N, Biroschok J, Jacobs T, Johnson T, Johnson J, et al. STX11 mutations and clinical phenotypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in North America. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:134-40.
- van Egmond ME, Vermeulen RJ, Peeters-Scholte CM, Augoustides-Savvopoulou P, Abbink F, Boelens JJ, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in a pediatric patient diagnosed by brain magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics* 2011;42:191-3.
- Kaya Z, Bay A, Albayrak M, Kocak U, Yenicesu I, Gursel T. Prognostic factors and long-term outcome in 52 Turkish with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:165-73.
- Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:127-31.
- Cohen JI, Niemela JE, Stoddard JL, Pittaluga S, Heslop H, Jaffe ES, et al. Late-onset severe chronic active EBV in a patient for five years with mutations in STXBP2(MUNC18-2) and PRF1(Perforin 1). *J Clin Immunol* 2015;35:445-8.
- Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:178-83.
- Erduran E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:74-80.
- Gürgey A, Göğüş S, Ozyürek A, Aslan D, Gümrük F, Cetin M, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:367-71.
- zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, Koch F, Grieve S, Pagel J, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5) is caused by mutations in Munc 18-2 and impaired Binding to Syntaxin 11. *Am J Hum Genet* 2009;85:482-92.
- Cote M, Menager MM, Burgess A, Mahlaoui N, Picard C, Schaffner C, et al. Munc 18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. *J Clin Invest* 2009;119:3765-73.
- Nagai K, Yamamoto K, Fujiwara H, An J, Ochi T, Suemori K, et al. Subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One* 2010;5:e14173.
- Cetica V, Santoro A, Gilmour K C, Sieni E, Beutel K, Pende D, et al. STXBP2 mutations in children with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 5. *J Med Genet* 2010;47:595-600.
- Pagel J, Beutel K, Lehmborg K, Koch F, Maul-Pavicic A, Rohlf A K, et al. Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood* 2012;119:6016-24.