“Μήπως υποκρύπτεται γενετικό σύνδρομο;” - Απροσδόκητη τοξικότητα σε έφηβη με ΟΜΛ

Χαρίκλεια Κελαϊδή[1], Αφροδίτη Καμπουράκη[2], Κώστας Βούδρης[3], Σοφία Ταξίμη[3], Μαρία Νικήτα[1], Ευγενία Μάγκου[1], Ξένια Λόσεβα[1], Σμαράγδη Καλομοίρη[1], Αγγελική Ελένη Σφετσιώρη[1], Αλεξάνδρα Γιαννάκη[1], Περικλής Μακρυθανάσης[2], Δημήτρης Δογάνης[1]

1.Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Παίδων Αθηνών “Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού”, (ΟΤΑΚ). Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-ΕΛΠΙΔΑ».

2.Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

3.Νευρολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Παίδων Αθηνών “Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού”

Εισαγωγή: Το σχετιζόμενο με το PHIP σύνδρομο Chung-Jansen αποτελεί σπάνιο νευροαναπτυξιακό νόσημα που χαρακτηρίζεται από το φαινότυπο BIDOD (Behavioral abnormalities, Intellectual disability / Developmental delay, Obesity / overweight, Dysmorphic features). Από την πρώτη περιγραφή το 2016 έχουν αναφερθεί <50 ασθενείς και δεν έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση με νεοπλασίες.

Μέθοδοι-Ασθενής: Έφηβη 15 ετών, υπέρβαρη με ήπια δυσμορφικά χαρακτηριστικά, με ιστορικό συμπεριφορικών ιδιαιτεροτήτων, μαθησιακών δυσκολιών, προσκομίστηκε με εκτεταμένο έκθυμα από methicillin-resistant Staphylococcus aureus, σύνδρομο τοξικού shock και έρπητα ζωστήρα παρειάς. Ο αιματολογικός έλεγχος ανέδειξε λευκά αιμοσφαίρια 2 G/L, ουδετερόφιλα 0,8 G/L, λεμφοπενία, μακροκυτταρική αναιμία, φυσιολογικά αιμοπετάλια και δυσπλαστικά ουδετερόφιλα τύπου pseudo-Pelger. Οι εξετάσεις ΜΟ ανέδειξαν ολιγοβλαστική ΟΜΛ με αναδιάταξη KMT2A::MLLT3 και καρυότυπο 46,XX,t(9;11)(p21;q23)/4,idem,+21, χωρίς προσβολή ΚΝΣ. Η δοκιμασία ευθραυστότητας χρωμοσωμάτων για Fanconi αρνητική. Έλαβε έφοδο κατά AML-BFM με προσθήκη Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m^{2}x3 και τριπλή ενδορραχιαία χημειοθεραπεία.

Αποτελέσματα:
Η πορεία χαρακτηρίστηκε από απροσδόκητη τοξικότητα: Οίδημα οπτικής θηλής (ημέρα 8), αιμορραγικές και γαστρεντερικές επιπλοκές (ημέρα 11), σοβαρό σύνδρομο φλεβοαποφρακτικής νόσου ήπατος (ημέρα 20). Από την ημέρα 41, επαναλαμβανόμενα επεισόδια προσήλωσης βλέμματος, απώλειας μυϊκού τόνου και ακούσιων κινήσεων, χωρίς τεκμηρίωση επιληπτικής δραστηριότητας. Διαπιστώθηκε αυξημένο λεύκωμα στο ΕΝΥ και μη ειδικές βλάβες των μαστίων στη μαγνητική τομογραφία συμβατές με εγκεφαλοπάθεια Wernicke. Διαπιστώθηκαν χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα θειαμίνης και χορηγήθηκε υποκατάσταση. Παρατηρήθηκαν επίσης παρατεταμένη διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και υπόταση μετά από χορήγηση γενικής αναισθησίας ρουτίνας. Η γενετική διερεύνηση λόγω του νευροαναπτυξιακού υποβάθρου και της ασυνήθιστα σοβαρής τοξικότητας, ανέδειξε παθογόνο παραλλαγή PHIP c.3004G>T (p.Glu1002Ter), επιβεβαιώνοντας σύνδρομο Chung-Jansen. Επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση με αρνητική MFC/NGS-MRD. Λόγω της νευρολογικής εικόνας, η θεραπεία τροποποιήθηκε προσωρινά με Venetoclax-azacitidine και ακολούθως HAM και AIE, χωρίς επιπλέον σοβαρή τοξικότητα ενώ τα επεισόδια συνεχίζονται πιο αραιά.

Συμπέρασματα:
Το περιστατικό υπογραμμίζει την ανάγκη αναζήτησης υποκείμενων γενετικών συνδρόμων σε παιδιά με αιματολογικές κακοήθειες και άτυπη κλινική πορεία. Η πιθανή σχέση μεταξύ PHIP-related disorder, διαταραχών του συστήματος ubiquitin και λευχαιμογένεσης παραμένει άγνωστη και χρήζει διερεύνησης, ιδιαίτερα λόγω της σπανιότητας του συνδρόμου.