

Omenn Sendromlu Bir Olgu

A Case with Omenn Syndrome

Şebnem ÇALKAVUR¹, Mehmet YALAZ², Necil KÜTÜKÇÜLER³, Ferda ÖZKINAY⁴,
Savaş KANSOY⁵, Nilgün KÜLTÜRSAY²

¹ S.B İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kliniği, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Omenn Sendromu otozomal resesif geçişli, büyüme geriliği, eritrodermi, inatçı diyare, lenfadenopati, hepatosplenomegali, tekrarlayan şiddetli enfeksiyonlarla karakterize ağır kombine immün yetmezliğin bir formudur. Lenfosit panelinde dolaşımdaki T lenfositler normal olmasına karşın, fonksiyonları bozuktur. Dolaşımdaki B lenfositler ise azalmış ya da yoktur. Olgumuz 29 yaşındaki gestasyonel diyabetik annenin 37 haftalık ikinci gebeliğinden ilk yaşayan olarak doğan kız bebek olup, 2 yıl önce Omenn sendromu nedeniyle 51 günlükken kaybedilmiş kız kardeş öyküsü vardı. Ailede tanımlanmış akrabalık yoktu. Hastanın fizik muayenesinde tüm vücutta yaygın ekfoliyatif karakterde eritrodermi dışında patoloji saptanmadı. Rutin tetkiklerinde, eozinofili mevcuttu. Posteroanterior akciğer grafisi, batın ve kranial ultrasonografi, ekokardiyografi sonuçları normaldi. IgG normalin alt sınırında, IgA ve M düşük, lenfosit panelinde aktive T lenfosit artışı ve B lenfositlerde ileri derecede düşüklük saptandı. Daha önce kardeşinde yapılan genetik değerlendirmede homozigot RAG1 g.854C>T (p.Q248X) mutasyonu saptanan hastanın, anne ve babası da aynı mutasyonu heterozigot olarak taşımakta olup, hastamızda da homozigot RAG1 g.854C>T mutasyonu saptandı. Hastanın anne ve babasının immünglobulin düzeyleri ve lenfosit panellerinin normal olması üzerine babadan haploidantik kök hücre nakli yapıldı. Ancak hasta transplant sonrası 12. günde enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.

Omenn sendromu tedavi edilmezse fatal bir hastalık olup, uygun kemik iliği transplantasyonu ya da kord kanı kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilebilen bir hastalık olması dolayısıyla, genetik danışma büyük önem taşımaktadır

Anahtar Sözcükler: Ağır kombine immün yetmezlik, Omenn sendromu

ABSTRACT

The Omenn syndrome is a form of severe combined immune deficiency that is inherited autosomal recessively and characterized by growth retardation, erythrodermia, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and severe recurrent infections. Although circulating T lymphocytes on the lymphocyte panel are normal, their functions are abnormal. On the other hand, circulating B lymphocytes are decreased or absent. Our case was a baby girl who was born to the second pregnancy of a 29-year-old mother on the 37th gestational week. She had a history of a sister's death on the 51st day of life due to Omenn syndrome. There was no consanguinity between parents. Her physical examination was normal expect generalized exfoliative erythrodermia. Routine laboratory investigations revealed eosinophilia. X-ray, echocardiography, abdominal and transfontanel ultrasonography findings were normal. IgG was at the lowest boundaries of the normal values. IgA and IgM were low as well. While T lymphocytes were elevated, B lymphocytes were extremely low. The family had a history of a baby death with the homozygote RAG1 g.854C>T (p.Q248X) mutation and parents were heterozygote carriers of the same mutation. Our patient also had the same homozygote RAG1 g.854C>T mutation. Since the parents' immunoglobulin levels and lymphocyte panels were normal, haploidentical stem cell transplantation from the father was performed. Unfortunately our patient passed away due to pulmonary infection on the posttransplantation 12th day.

Genetic counseling has a great significance as untreated Omenn syndrome is fatal but the disorder is treatable with appropriate bone marrow or umbilical cord blood stem cell transplantation.

Key Words: Severe combined immune deficiency, Omenn syndrome

GİRİŞ

Omenn Sendromu (OS), büyüme geriliği, eritrodermi, inatçı diyare, lenfadenopati, hepatosplenomegali, tekrarlayan şiddetli enfeksiyonlarla karakterize, ağır kombine immün yetmezliğin otozomal resesif geçişli nadir bir formudur (1,2). Sendroma hipogammaglobulinemi, lenfositoz ve eozinofili eşlik eder. Klinik tablo rekombinasyon aktive edici genler olan RAG-1 ve RAG-2'de mutasyon sonucu prekürsör B ve T hücrelerinde defekt oluşumu ile ortaya çıkar (3,4). Omenn sendromu tedavi edilmezse fatal olabilen bir hastalıktır. Erken tanıyı takiben kemik iliği transplantasyonu (KİT) ya da kord kanı kök hücre nakli ile tedavi sonucunda yaşam şansı artırılabilir (1,5).

OLGU SUNUMU

29 yaşındaki gestasyonel diyabeti olan annenin 37 haftalık ikinci gebeliğinden ilk yaşayan olarak normal spontan vajinal yolla 3900 gr ağırlığında doğan kız olgu, doğum sonrası yapılan muayenesinde yaygın eritrodermi ve ekfoliyatif dermatitinin olması ve kardeşinin de 51 günlük iken aynı fenotipik bulgular ile kaybedilmesi nedeniyle ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Anne ve baba arasında tanımlanmış akrabalık yoktu, ancak aynı kasabadan oldukları öğrenildi. Annenin dayısının çocuğunun immün yetmezlik nedeni ile tedavi gördüğü ve önceki bebeğinin doğumda normal gözükmesine karşın, 3 haftalıkken deride soyulmalar nedeni ile hastaneye yatırıldığı ve ardından Omenn sendromu ön tanısı ile tetkik edildiği, 51 günlükken enfeksiyon nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Ölen kardeşte RAG1 g.854C>T (p.Q248X) mutasyonu saptandığı, anne ve babanın da heterozigot taşıyıcı bulunarak, genetik danışma verildiği, ailenin



Şekil 1: Omenn sendromlu olgunun kafa ve yüz derisinde eritrodermi ve ekfoliyasyon.

genetik danışmanlık verilmesine karşın, yeni gebeliğin ancak 32. haftasında tekrar başvurdukları öğrenildi.

Fizik muayenede ağırlık: 3850 gr (>90 p), boy: 49 cm (75 p), baş çevresi: 34 cm (76-90 p) nabız: 146/dk, solunum sayısı: 40/dk, ön fontanel 3X3 cm, arka fontanel 0.5X0.5 cm, alopesi, kafa derisinde eritrodermi ve tüm vücutta ekfoliyasyon mevcuttu (Şekil 1,2). Genel durum iyi, yenidoğan refleksleri canlı ve tonüs normaldi. Tüm vücutta yaygın ekfoliyatif dermatit ve eritrodermi tespit edildi. Akciğer oskültasyonunda bilateral ince raller alınmaktaydı ve kardiyovasküler sistem oskültasyonu normal olarak değerlendirildi. Batın serbest, karaciğer kot altında 2-3 cm palpabl bulundu. Dalak nonpalpabl ve diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvarında lökosit: 22000/mm³, eritrosit: 4.890.000/mm³, Hb: 17.9 g/dl, Hct: %53, trombosit: 138.000/mm³ idi. Periferik yaymasında %33 polimorfonükleer lökosit, %32 lenfosit, %10 monosit, %25 eozinofil, bazı sahalarda dört-beşli, bazı sahalarda yedi-sekizli trombosit kümeleri mevcuttu. Kan gazı, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri normal sınırlarda, P-A akciğer grafisi normal, timus gölgesi izlenmekteydi.

Kan ve idrar kültürleri alınmasının ardından deri bütünlüğünün bozulmuş olması ve altta yatabilecek muhtemel immün yetmezlik açısından geniş spektrumlu ikili antibiyotik ve profilaktik antifungal tedavi başlandı. Ekfoliyatif dermatitine yönelik %50 "Eau de Rose" ve %50 gliserinli krem, saçlı deri lezyonları için Liniment oleo calcaine ve permasol kullanıldı. Kardeşinin Omenn sendromu nedeniyle kaybedilmesi ve fizik muayene özellikleri nedeni ile Omenn sendromu düşünülen hastanın immünglobulin değerleri Ig M <17 mg/dl (↓), Ig G: 602mg/dl, Ig A <6.22 mg/dl (↓), Ig G1: 4.33 g/l (↓), Ig G2: 1.51g/l, Ig G3: 0.24 g/l olarak saptandı. Hastanın lenfosit paneli Tablo 1'de verilmiştir.

Ekokardiyografi, kraniyal ve abdominal ultrasonografi normal olarak değerlendirildi. IgG değerinin normal olması, anneden geçen antikora bağlandı. Lenfosit panelinde CD3 normal ve aktive T lenfositler artmış saptandı. Total B lenfositler yok



Şekil 2: Tüm vücutta ekfoliyasyon.

Tablo I: Hastanın lenfosit panel sonuçları.

Lenfosit Paneli	
Aktive T (CD3 +HLA –DR +)	% 72,73 (↑)
T supressor (CD3+ CD8)	% 46,40
T helper / T supressor	0,70
T+B+NK	% 89,68
T helper (CD3+ CD4 +)	% 32,59
Total B (CD 19+)	% 0,55 (↓↓)
Total T (CD3 +)	% 78,12
Total NK (CD3-CD16+ 56)	% 11,02

denecek düzeyde bulundu. Aktive T hücrelerinin non-fonksiyone olduğu belirlendi.

Hastada, fizik muayenede saptanan ekfoliyatif dermatit, eritrodermi, alopesi, laboratuvar tetkiklerinde saptanan eozinofili, hipogammaglobülinemi, lenfosit panelinde total B hücre yokluğu, artmış aktive T lenfosit sayısı ve kardeşinde de RAG1 g.854C>T (p.Q248X) mutasyonu saptanarak Omenn sendromu tanısı konmuş olması nedeniyle, hastada Omenn sendromu düşünüldü. İzlemede total oral beslenebilen ve deri lezyonlarında düzelme olan hastanın antibiyotik tedavisi on güne tamamlanarak kesildi. Küratif tedavi amacıyla kemik iliği transplantasyonu (KİT) planlandı. Anne ve babanın da çalışılan mutasyonlarının kaybedilen kardeşle aynı, ancak heterozigot olduğu öğrenildi. Anne ve babanın immünglobulin değerleri ve lenfosit panelleri normal olması üzerine haploidentik kardeşi de olmayan hasta için her ne kadar taşıyıcı da olsalar, anne ya da babadan haploidentik KİT planlandı. Doku tipleri çalışılan aileden, babadan kemik iliği alınmasına karar verilerek hasta taburcu edildi. İzlemede 1. ayında bilateral aksiller lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanan hastaya 2 ay, birer ay ara ile 1 gr/kg İVİG verildi. Hastamızın mutasyon analiz sonucu kardeşinde de saptanan homozigot RAG1 g.854C>T (p.Q248X) mutasyonu olarak geldi. Aile genetik danışma için tekrar yönlendirildi.

Hasta 4. aylıkken babadan alınan haploidentik kök hücre nakli CD34 seleksiyonu yapılarak haploidentikal olması nedeniyle 45×10^3 /kg CD34 hücre, Busulfan ve siklofosamid ile hazırlık sonrası nakledildi. GVHD profilaksisi için metotreksat kullanıldı. Dokuzuncu günde engraftman olan hastada, hemen sonra hepatit ve peritonit tablosu gelişti. Başlangıçtaki CMV antijen pozitifliğinin CMV'ye bağlı olduğu düşünüldü. Venoklüziv hastalık (VOD) ekarte edilemedi. Hasta 12. günde hepatic yetmezlik tablosu ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Omenn sendromu kombine immün yetmezliğin nadir bir formu olup, ilk kez 1965 yılında Gilbert Omenn tarafından, akraba bir

anne babanın çocuğunda tanımlanmıştır (6). Bugüne kadar en az 67 olgu yayınlanmıştır (1). Villa ve arkadaşları ise OS'da reaktive edici genler olan RAG-1 ve RAG-2'de mutasyon varlığını saptayarak, prekürsör B ve T hücrelerindeki patolojiyi açıklamışlardır (7).

Omenn sendromunda başlangıç bulgusu %85 eritramatöz raş olup, bu bulgu yayınlanan olguların %98'inde mevcuttur. Olguların yarısına yakınında semptom başlangıç yaşı, yaşamın ilk iki haftasıdır. Diğer bulgular başlangıçta var olabileceği gibi, zaman içerisinde de ortaya çıkabilir. Eritrodermi en erken bulgu olup, hepatosplenomegali, lenfadenopati ile beraber bulunması immünolojik yönden araştırma için hekimi uyarıcı bulgulardır. Hepatosplenomegali (%88), lenfadenopati (%80), tekrarlayan enfeksiyonlar (%72), alopesi (%57) diğer fizik muayene bulgularıdır (1).

Olgumuzda da doğumdan itibaren saptanan eritrodermi ve ekfoliyatif deri bulgularına, 1. ayda hepatosplenomegali ve lenfadenopati de eklenmiştir. OS'na özgü laboratuvar bulguları olarak, olguların %55'inde eozinofili ve lenfositoya sekonder lökositoz vardır. Hastamızda lökosit sayısı normal olmasına karşın, eozinofili mevcuttur. OS'lu olgularda hipogammaglobülinemi, doğumu takip eden dönemde transplasental geçiş nedeniyle gözlenmeyebilir. IgE değerleri ise yüksektir. Hipogammaglobülinemi genellikle izlemede ortaya çıkar (1,7). Hastamızda transplasental geçişi olmayan IgM ve IgA düşük, IgG normal olup IgE bakılmamıştır. Lenfosit panelinde, B hücrelerinin total yokluğu ve aktive T hücre sayısında artış, hastamızda da olduğu gibi beklenen bulgulardır. Deri biyopsisi histiyositik infiltrasyon bulguları gösterir. Deri biyopsilerinde epidermiste psöriyatiform hiperplazi, parakeratoz ve sellüler diskeratoz ile nekroz vardır. Lenf bezi patolojisi GVHD'e benzerdir (8). Hastamıza deri ya da lenf bezi biyopsisi yapılmamıştır.

Ayrıncı tanı, GVHD, atopik dermatit ve histiyositozis X ve diğer immün yetmezlikler ile yapılmalıdır (1). İmmünolojik olarak T hücre artışı, T hücre gelişiminde ağır bir defekt ile beraber devamlı bir antijenik stimülasyonun sonucu olarak düşünülür. Bu oligoklonal artışın nedeni olarak RAG-1 ve RAG-2 enzim aktivitesinde defekt gösterilmiştir (7,9,10).

Bu proteinlerin rekombinasyon aktivitelerinin tam yokluğu B-/T-SCID ile sonuçlanırken, kısmi aktivite OS'da gözleendiği gibi T hücre klonlarının yalnızca küçük bir kısmının rejenerasyonuna neden olur (11,12). OS tedavi edilmezse fatal bir hastalık olup, küratif tedavi olarak KİT ya da kord kanı kök hücre nakli gereklidir. Sonuçlar yine de diğer SCID formlarına göre daha kötüdür (13). Yalnızca destek tedavi ile veya kortikosteroid ve epidofillotoksin ile kür elde edilen iki farklı olgu yayınlanmışsa da, daha sonra birincisi "Omenn-like" sendrom olarak adlandırılmış, diğerinde de maternal kimerizm ekarte edilememiştir. İnterferon gama, T helper-2 immün yanıtını azaltmak için bir seçenek olarak görülebilir (1,2,4). Erken tanı, enfeksiyonlardan koruma ve uygun tedavinin gecikmeden başlatılması çok önemlidir.

SONUÇ

Nadir bir kombine immün yetmezlik formu olan Omenn sendromlu bu olgu için, aralarında tanımlanmış akrabalık olmayan anne ve babanın aynı mutasyonu heterozigot olarak taşımaları büyük bir şanssızlıktır. Omenn sendromlu bebek öyküsü olan ailelerde genetik danışmanlık verilmesi, sonraki gebelikler açısından önemli ve sonuç alıcı olmasına karşın, bu vakada ailenin ikinci kez aynı fatal hastalığı taşıyan bebek sahibi olması nedeniyle hasta sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Aleman K, Noordzij JG, de Groot R, van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn Syndrome. *Eur J Pediatr* 2001; 160:718-25.
2. Aladangady N, Kinmond S, Cant AJ, Gibson B, Coutts JA. A preterm baby with Omenn Syndrome. *Eur J Pediatr* 2000;159: 657-8.
3. Villa A, Bozzi F, Sobacchi C, Strina D, Fasth A, Pasic S, et al. Prenatal diagnosis of RAG-deficient Omenn Syndrome. *Prenat Diagn* 2000; 20:56-9.
4. Niehues T, Perez-Becker R, Schuetz C. More than just SCID--the phenotypic range of combined immunodeficiencies associated with mutations in the recombinase activating genes (RAG) 1 and 2. *Clin Immunol* 2010;135:183-92.
5. Mazzolari E, Moshous D, Forino C, D martiss D, Offer C, Lanfranchi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Omenn Syndrome: a single center experience. *Bone Marrow Transplantation* 2005;36:107-14.
6. Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. *N Eng J Med* 1965(1); 273:427-32.
7. Villa A, Santagat S, Bozzi F, Gilliani S, Frattini A, Imberti L, et al. Partial V(D)J Recombination activity leads to Omenn Syndrome. *Cell* 1998;93:885-96.
8. Nazari G, Drago F, Crovato F. Omenn's syndrome. *Int J Dermatol* 1997; 36:141-4.
9. Kato M, Kimura H, Seki M, Shimada A, Hayashi Y, Morio T, et al. Omenn syndrome--review of several phenotypes of Omenn syndrome and RAG1/RAG2 mutations in Japan. *Allergol Int* 2006;55:115-9.
10. Hönig M, Schwarz K. Omenn syndrome: A lack of tolerance on the background of deficient lymphocyte development and maturation. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:383-8.
11. Signorini S, Imberti L, Pirovano S, Villa A, Facchetti F, Ungari M, et al. Intrathymic restriction and peripheral expansion of the T-cell repertoire in Omenn Syndrome. *Blood* 1999;94:3468-78.
12. Noterangelo LD, Villa A, Schwarz K. RAG and RAG defects. *Curr Opin Immunol* 1999; 11:435-42.
13. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:182-94.