

Eritroderminin Nadir Nedenlerinden Biri: Omenn Sendromu

A Rare Cause of Erythroderma: Omenn Syndrome: Case Report

Dr. Hande AKINCI,^a
Dr. Sibel ERSOY EVANS,^a
Dr. Tuba TURUL,^b
Dr. Ayşen KARADUMAN,^a
Dr. Leman YEL^b

^aDermatoloji AD,
^bPediyatrik İmmünoloji BD,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 08.12.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 19.01.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Sibel ERSOY EVANS
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, ANKARA
sevans@hacettepe.edu.tr

ÖZET Eritrodermi vücudun %90'dan fazlasını etkileyen enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Neonatal dönemde en sık eritrodermi nedenleri iktiyozis ve immün yetmezlik iken infantil dönemde atopik dermatit, iktiyozis ve seboreik dermatite bağlı eritrodermi görülür. Omenn sendromu nadir görülen otozomal resesif geçişli ciddi kombine bir immünyetmezliktir. Doğumdan sonraki ilk üç ayda, neonatal eksfoliyatif eritrodermi, alopesi, seboreik dermatit benzeri erüpsiyon, tekrarlayan enfeksiyonlar, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali, hipogamaglobulinemi, lenfositoz ve eozinofili ile karakterizedir. Bu makalede Omenn sendromu tanısı alan bir vaka sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ciddi kombine immünyetmezlik; eksfoliyatif dermatit; alopesi

ABSTRACT Erythroderma is defined as an inflammatory skin disorder affecting more than 90% of the body surface. While most common causes of erythroderma during neonatal period are and immunodeficiencies, during infantile period atopic dermatitis, ichthyoses and seborrheic dermatitis are the most causes of erythroderma. Omenn syndrome is a rare, autosomal recessive severe combined immunodeficiency. It is characterised by neonatal exfoliative erythroderma, alopecia, seborreic dermatitis-like eruption, recurrent infections, generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, hypogammaglobulinemia, lymphocytosis and eosinophilia in the first 3 months of life. Herein, a case with Omenn syndrome is presented.

Key Words: Severe combined immunodeficiency; dermatitis, exfoliative; alopecia

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008;18(4):270-3

Eritrodermi vücut yüzeyinin %90'dan fazlasını kaplayan yaygın eritem ve eksfoliyasyonla kendini gösteren tablodur. Neonatal dönemde eritrodermiye yol açan en sık nedenler iktiyozis ve immünyetmezlikler, infantil dönemde ise; iktiyozis, atopik ve seboreik dermatittir.^{1,2} Omenn sendromu eritrodermi ile karakterize otozomal resesif geçişli, nadir görülen ciddi kombine immünyetmezliktir.¹⁻⁴ Familial retikuloendotelyozis olarak da bilinen hastalık ilk kez 1965 yılında Gilbert Omenn tarafından tanımlanmıştır.⁵ İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte 1/50.000- 1/75.000 olduğu tahmin edilmektedir ve kadın erkek oranı eşittir.⁶ En tipik deri bulguları seboreik dermatit benzeri erüpsiyon, eksfoliyatif eritrodermi ve alopesidir. Tekrarlayan enfeksiyonlar, lenfadenopati, hepatosplenomegali, kronik diyare, sıklıkla IgE'nin normal veya yüksek olduğu hipogamaglobulinemi, lenfositoz ve eozinofili diğer bulgulardır.^{1,4,6-8}

Omenn sendromunda, B lenfosit yokluğu ve T lenfosit fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Bunun nedeninin B ve T lenfositlerin gelişiminde rol oynayan “*recombination activating gene (RAG-I)*” RAG-2, Artemis, IL-7R α ve RMRP (*RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease*) genlerindeki “missense” mutasyonlar olduğu düşünülmektedir.^{7,9}

Burada neonatal eritroderminin nadir nedenlerinden biri olan Omenn sendromu tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Üç aylık, erkek bebek vücudundaki döküntüleri nedeniyle bölümümüze getirildi. Hastanın öyküsünden; doğumdan 20 gün sonra alın ve yüzde küçük sivilce benzeri döküntülerin çıktığı ve tüm vücuda yayıldığı, topikal kortikosteroid önerildiği, kısmi fayda gördüğü; ancak lezyonlarının tekrarlandığı öğrenildi. Ayrıca; öyküden hastanın tekrarlayan ateş, huzursuzluk, emmesinde zorluk, kasık, koltuk altı ve boyunda şişliklerinin geliştiği öğrenildi. Normal vajinal yolla doğan olgumuzun anne ve babası arasında birinci dereceden akrabalık bulunmaktaydı. Fizik muayenesinde genel durumu orta olan hastanın, aksiller ve inguinal lenfadenopati ve hepatosplenomegalisi saptandı. Dermatolojik muayenesinde tüm vücutta yaygın eritem ve deskuamasyon (Resim 1), yer yer ince fissürleri mevcuttu, saçları ince ve seyrekli (Resim 2), tırnakları ise doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımında beyaz küre: 26.500 u/L, Hb: 11.3 g/dl, trombosit, 151.000 u/L idi. Periferik yaymasında

%54 eozinofil, %14 nötrofil, %20 lenfosit saptandı. Biyokimyasında AST, GGT ve K yüksek, total protein ve albumin değerleri düşüktü. IgG, A ve M düzeyleri düşük, Ig E sınırda yüksekti. Akım sitometride CD19+ B hücre oranı düşük (%1), aktivasyon gösteren T hücre oranı yüksek (%59) idi. T lenfositlerin in vitro proliferasyon cevabı düşük bulundu. Hastanın deri lezyonlarından alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde; epidermis normal, dermiste histiyosit, eozinofil, lenfosit ve mast hücrelerinden oluşan mikst iltihabi infiltrasyon bulunmaktaydı. CMV yükü yüksek olan ve kan kültüründe *Staphylococcus epidermidis* üremesi bulunan hastaya parenteral gansiklovir ve tekoplanin tedavisi başlandı. Deri lezyonları için topikal prednizolon ve katı vazelin önerilen hastanın lezyonları tedavinin ikinci gününde gerilemeye başladı. Tedavisi beşinci günde kesilen hastanın döküntüsü tekrarladı. Bunun üzerine topikal prednizolon (Prednol krem) tedavisi tekrar başlandı. Annesinden haploidentik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastanın tedavisinin başarılı olduğu, deri lezyonlarının gerilediği ve genel durumunun iyi olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Neonatal eritrodermi nadir görülen bir durum olup, insidansı 35/100.000 olarak bildirilmiştir.¹ Etiyolojisinde birçok hastalık (immünyetmezlikler, iktiyozis, atopik dermatit, seboreik dermatit, psöriazis vb.) yer almaktadır. Bu hastalıkların eritrodermi formunda iken klinik bulguları aynıdır ve vücutta yaygın eritem ve ekfoliyasyon mevcuttur.



RESİM 1: Vücutta yaygın eritem ve deskuamasyon.



RESİM 2: Saçlarda incelmeye ve seyreklik.

Histopatolojik olarak ise eritroderminin neden olduğu enflamasyon ile altta yatan hastalığın tipik bulguları baskılanabilir. Bu nedenle klinik ve patolojik olarak tanı koymada zorluk yaşanabilmektedir. Eritroderminin konjenital olması iktiyozis ve immünyetmezlik lehine değerlendirilmelidir. Kollodiyon bebek ve yaygın skuamaların varlığında iktiyozis düşünülürken, gelişme geriliği, genel durum bozukluğu ve diyare varlığında immün yetmezlik akla gelmelidir. Ciddi kombine bir immü yetmezlik olan Omenn sendromunda klinik bulgular olan seboreik dermatit benzeri erüpsiyon, ekfoliyatif eritrodermi, alopesi ve lenfadenopatinin yanı sıra tanıda en yardımcı bulgular periferik kanda eozinofili, serum IgA, IgG, IgM düzeylerinde düşüklük, IgE düzeyinde yükseklik, B lenfositlerde düşüklük, genetik analizde RAG-1 ve RAG -2, Artemis, IL-7R α ve RMRP mutasyonlarının saptanmasıdır.^{7,9} Bizim hastamızda da yaygın eritem ve ekfoliyasyonla karakterize bir ekfoliyatif eritrodermi tablosu mevcuttu. Hastanın halsizlik, ateş, emmeme gibi şikayetlerinin olması ve fizik muayenede lenfadenopatinin, hepatosplenomegalinin saptanması nedeniyle yapılan periferik yaymasında eozinofili, serum IgA, M, G düzeylerinde düşüklük, lenfosit subsetlerinde ve B lenfosit belirteci olan CD19'da düşüklük saptanması Omenn sendromu tanısını destekledi.

Altmış sekiz Omenn olgusunun incelendiği bir çalışmada hastaların %91'inde hastalık hayatın ilk iki ayında ortaya çıkmış, %98'inde eritematöz döküntü, %88'inde hepatosplenomegali, %80'inde lenfadenopati, %72'sinde tekrarlayan enfeksiyonlar, %57'sinde alopesi, %65'inde diyare, %38'inde pnömoni saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada Omenn sendromunun hayatın ilk sekiz haftasında ortaya çıktığı ve eritrodermi, hepatosplenomegali ve lenfadenopatiden oluşan üç majör semptomun birlikteliğinin olduğu vurgulanmıştır.⁴

Neonatal dönemde immün yetmezliklerden olan graft versus host hastalığı (GVHH) ve Netherton sendromu ile klinik benzerlik gösterebilir. Akut dönem GVHH'da makülopapüler lezyonlar birleşerek eritrodermi yapabilir. Bu klinik benzerlik histopatolojik inceleme ile ayırt edilebilir.^{1-4,10} Omenn sendromunun histopatolojisinde epidermiste para-

keratoz, akantoz, diskeratoz, bazal tabakada vakuolizasyon; dermiste yoğun histiyosit, eozinofil, T lenfosit infiltrasyonu, ve psöriaziform hiperplazi gözlenir.^{4,11} Omenn sendromunda akantoz ve parakeratoz her zaman bulunurken, GVHH'da akantoz ve parakeratoz nadir görülür. Yine Omenn sendromunda lenfositik infiltrasyon saptanırken GVHH'da daha çok makrofajlar mevcuttur.^{1-4,11,12} Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık olan Netherton sendromu; iktiyozis, trikorheksis invajinata ve atopi triadından oluşan bir hastalıktır. Kollodiyon zarla doğum öyküsü, iktiyozis ve mikroskopta kıl incelemesi ile trikorheksis invajinata bulgusu ile klinik olarak Omenn sendromundan ayrılabilir. Histopatolojisinde parakeratoz, granüler tabaka kaybı, psöriaziform akantoz, bazal membranda kalınlaşma, dermiste lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, az sayıda eozinofil gözlenebilir. Ancak; diskeratozun ve bazal tabakada vakuolizasyonun olmaması ile Omenn sendromundan ayrılır.¹¹ Diğer eritrodermi yapan iktiyozis formlarında (Nonbüllöz ve büllöz konjenital iktiyoziform eritrodermi, Conradi-Hünerman sendromu ve Chanarin-Dorfman sendromu) kollodiyon zarla doğum öyküsü, iktiyoziform deskuamasyon, ektropiyon ve eklabiyum olması, tipik histopatolojik bulgular Omenn sendromundan ayıran özelliklerdir.¹³

Omenn sendromunun patogeneğinde, başlıca RAG-1 ve RAG-2 genlerinde ve ayrıca Artemis, IL-7R α ve RMRP genlerinde meydana gelen "missense" mutasyonlar rol oynamaktadır.^{4,9,14,15} Böylece periferik kanda matür B lenfosit gözlenmezken, T lenfositler mevcuttur; ancak fonksiyonları yetersizdir. Çok sayıda, ancak fonksiyonu bozuk olan T hücreleri kanda; deri, bağırsak, karaciğer, dalak gibi organlarda birikerek klinik ve histolojik "aseptik organit" denilen ve organ disfonksiyonuna yol açan tabloya neden olur.^{8,16,17} Bu T lenfositlerin orijininin bilinmesi çok önemlidir. Çünkü bir grup ciddi kombine immünyetmezlik hastasında annden intrauterin transfer olan T lenfositler de oligoklonal olarak aktive olup GVHH ile benzer tabloya neden olabilir.¹⁸ Bizim hastamızda bu T lenfositlerin kimerizm analizi ile maternal kaynaklı olmadığı kanıtlanmıştır. Omenn sendromunda hakim olan T lenfositler Th2 fenotipinde olup fazla-

ca IL- 4 ve IL- 5 sentezler. Bu nedenle kanda eozinofili ve IgE yüksekliği gözlenir. Serum immüno-globulin düzeyleri genelde düşüktür.

Omenn sendromu tedavi edilmezse ölümcül bir hastalıktır. Sistemik kortikosteroidler, siklosporin, interferon γ tedavileri geçici bir düzelmeye sağlarken; esas tedavi yöntemi kemik iliği transplantasyonudur. Hastalar başarılı kemik iliği transplantasyonu sonrası sağlıklı bir şekilde normal yaşamlarına devam edebilirler; ancak transplantasyon sonrası hastaların yarısında enfeksiyon ve GVHH gelişmekte ve bu nedenle hastalar kaybedilmektedir.^{4,7,19}

Sonuç olarak, eritrodermi tablosundaki bebeklerde, eşlik eden genel durum bozukluğu da varsa Omenn sendromu düşünülmelidir. Omenn sendromunda erken tanı konulması ve uygun tedavinin başlanması oldukça önemlidir. Hastalığın tanısı prenatal dönemde alınan fetal kord kanı ve koryon villus örnekleme ile de konulabilir.⁸ Hastanın klinik görünümünün yanı sıra immünojenik ve patolojik değerlendirmeler tanı için destekleyicidir ve diğer neonatal eritrodermilerden ayırımını sağlar. Moleküler yöntemler ise hem kesin tanı hem de prenatal tanı için gerekli olan ileri tekniklerdir.

KAYNAKLAR

1. Sarkar R, Basu S, Sharma RC. Neonatal and infantile erythrodermas. Arch Dermatol. 2001;137:822-3.
2. Al-Dhalimi MA. Neonatal and infantile erythroderma: a clinical and follow-up study of 42 cases. J Dermatol. 2007;34:302-7.
3. Pruszkowski A, Bodemer C, Fraitag S, Teillac-Hamel D, Amorik JC, de Prost Y. Neonatal and Infantile Erythrodermas: A Retrospective Study of 51 Patients. Arch Dermatol. 2000;136:875-80.
4. Aleman K, Noordzij JG, de Groot R, van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome. Eur J Pediatr. 2001;160:718-25.
5. Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. N Engl J Med. 1965;273:427-32.
6. Aladangady N, Kinmond S, Cant AJ, Gibson B, Coutts JA. A preterm baby with Omenn syndrome. Eur J Pediatr. 2000;159:657-8.
7. Rego S, Kemp A, Wong M, Knight P. Omenn syndrome: therapeutic effects of cyclosporin. J Paediatr Child Health. 2006;42:319-20.
8. Tomizawa D, Aoki Y, Nagasawa M, Morio T, Kajiwara M, Sekine T, et al. Novel adopted immunotherapy for mixed chimerism after unrelated cord blood transplantation in Omenn syndrome. Eur J Haematol. 2005;75:441-4.
9. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:776-94.
10. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children. Pediatr Dermatol. 2000;17:91-6.
11. Scheimberg I, Hoeger PH, Harper JI, Lake B, Malone M. Omenn's syndrome: differential diagnosis in infants with erythroderma and immunodeficiency. Pediatr Dev Pathol. 2001;4:237-45.
12. Canninga-van Dijk MR, Sanders CJ, Verdonck LF, Fijnheer R, van den Tweel JG. Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Histopathology. 2003;42:313-30.
13. Hoeger PH, Harper JI. Neonatal erythroderma: differential diagnosis and management of the "red baby". Arch Dis Child. 1998;79:186-91.
14. Santagata S, Villa A, Sobacchi C, Cortes P, Vezzoni P. The genetic and biochemical basis of Omenn syndrome. Immunol Rev. 2000;178:64-74.
15. Pirovano S, Mazzolari E, Pasic S, Albertini A, Notarangelo LD, Imberti L. Impaired thymic output and restricted T-cell repertoire in two infants with immunodeficiency and early-onset generalized dermatitis. Immunol Lett. 2003;86:93-7.
16. Wada T, Takei K, Kudo M, Shimura S, Kasahara Y, Koizumi S, et al. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. Clin Exp Immunol. 2000;119:148-55.
17. Rossi G, Zecca M, Giorgiani G, Bonetti F, De Stefano P, Locatelli F. Non-myeloablative stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency--Omenn syndrome. Br J Haematol. 2004;125:406-7.
18. Appleton AL, Curtis A, Wilkes J, Cant AJ. Differentiation of materno-fetal GVHD from Omenn's syndrome in pre-BMT patients with severe combined immunodeficiency. Bone Marrow Transplant. 1994;14:157-9.
19. Silvana B, Antonella LM, Basilia P, Trombetta D, Saija A, Salpietro C. Rituximab for the treatment of post-bone marrow transplantation refractory hemolytic anemia in a child with Omenn's syndrome. Pediatr Transplant. 2007;11:552-6.