

## Síndrome de *Omenn* – Dois casos clínicos distintos...

ANA BOTO <sup>1</sup>, CARLA PEREIRA <sup>1</sup>, ANABELA FERRÃO <sup>1</sup>, JOSÉ G. MARQUES <sup>2</sup>, ANABELA MORAIS <sup>1</sup>

Unidade de Hematologia <sup>1</sup> e Unidade de Infecçologia <sup>2</sup>  
Clínica Universitária de Pediatria  
Hospital de Santa Maria

### Resumo

O síndrome de *Omenn* é um tipo raro de imunodeficiência primária combinada grave, que se manifesta, pouco tempo após o nascimento, por eritrodermia exsudativa generalizada, linfadenopatias, hepatoesplenomegália, infecções recorrentes, diarreia e má progressão ponderal, a que se associam eosinofilia e aumento da IgE sérica. Quando não tratado conduz, invariavelmente, a um desenlace fatal no primeiro ano de vida. O único tratamento eficaz é o transplante de células hematopoiéticas e o sucesso do mesmo depende, entre outros factores, da precocidade com que é efectuado. É fundamental um diagnóstico precoce (baseado nos achados clínicos e em técnicas imunológicas), uma vigilância rigorosa de episódios infecciosos e instituição de antibioticoterapia atempada e eficaz, bem como medidas de suporte nutricional, enquanto se aguarda o transplante.

Os autores relatam dois casos de síndrome de *Omenn* e fazem uma revisão actualizada sobre a doença.

**Palavras-Chave:** Síndrome de *Omenn*, imunodeficiência combinada grave, transplante de células hematopoiéticas.

### Summary

#### **Omenn Syndrome – two Cases: Same Diagnosis, Distinct Prognosis...**

*Omenn* syndrome is a rare form of primary severe combined immunodeficiency, characterized by the onset, soon after birth, of generalized exudative erythrodermia, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, recurrent infections, diarrhea and failure to thrive, associated with hyper eosinophilia and elevated serum IgE. If not treated invariably leads to death in the first year of life. The only

treatment available is haemopoietic stem cells transplantation, and its success depends, among other factors, on the precocity of its institution. It is fundamental an early diagnosis (based on clinical findings and laboratorial techniques), close monitoring of infectious episodes and prescription of adequate antibiotics, as well as an effective nutritional support while awaiting for the transplantation.

The authors report two cases of *Omenn* syndrome and make a review on the disease

**Key-Words:** *Omenn* syndrome; severe combined immunodeficiency; haemopoietic stem cells transplantation.

### Introdução

As imunodeficiências primárias englobam um vasto grupo de doenças, de gravidade variável e com manifestações clínicas diversas, que podem surgir logo nos primeiros tempos de vida (nas formas graves) ou mais tardiamente (nas formas mais ligeiras). O defeito no sistema imunitário pode atingir as várias linhagens (linfóide, mielóide e complemento), isoladamente ou em conjunto, e quando atinge os linfócitos T e os linfócitos B, é designado por imunodeficiência combinada. Dentro das imunodeficiências combinadas existe um grupo, que pela sua gravidade e mortalidade associada, é designado por imunodeficiência combinada grave (SCID – severe combined immunodeficiency)<sup>1</sup>.

O síndrome de *Omenn* é um tipo raro de imunodeficiência primária combinada grave (SCID) e foi descrito pela primeira vez, por *Omenn*, em 1965<sup>2</sup>. Este descreveu os casos de 12 lactentes, falecidos nos primeiros seis meses de vida e que apresentavam manifestações clínicas semelhantes: eritrodermia generalizada, hepatoesplenomegália, linfadenopatias, diarreia crónica, má progressão ponderal e infecções graves recorrentes. Nas décadas seguintes novos casos foram relatados e os avanços na genética molecular

Correspondência: Ana Boto  
Rua São Salvador da Baía, 26, 4º Esq.  
2780-039 Oeiras  
e-mail: acfboto@clix.pt Resumo

e imunologia, permitiram concluir que se trata de uma doença com transmissão autossômica recessiva, resultante de mutações nos genes RAG 1 e 2 (RAG - *recombination activating gene*)<sup>3</sup>.

Os genes RAG 1 e RAG 2 localizam-se no cromossoma 11p13 e são responsáveis pela codificação de proteínas essenciais (recombinases) à recombinação das imunoglobulinas e dos receptores das células T, processo fundamental no desenvolvimento dos linfócitos B e T, já que permite a sua diversificação somática e a adequação da resposta imunitária (humoral e celular) aos diferentes antigénios. O défice total de recombinases leva a uma SCID sem células linfóides maduras (fenótipo T-B-) e o défice parcial, característico do Síndrome de *Omenn* caracteriza-se pela presença de células T oligoclonais e pela ausência quase completa de células B maduras (fenótipo T+B-). Em ambas as situações, a função das células natural killer (NK) encontra-se preservada<sup>4,12</sup>.

### Caso Clínico 1

J.F.T., sexo feminino, raça caucasiana, nascida em Lisboa a 15/11/2002.

Segunda filha de pais jovens, não consanguíneos. Mãe com hiperplasia congénita da supra-renal, medicada com dexametasona e irmão falecido há seis anos, aos nove meses de vida, com imunodeficiência primária, não especificada.

A gestação foi vigiada medicamente e decorreu sem intercorrências. O parto foi de termo e eutócico. O Índice de Apgar foi de sete ao 1º minuto e nove ao 5º minuto de vida e a somatometria ao nascer era adequada à idade gestacional.

Dada a história familiar, ao quinto dia de vida realizou avaliação laboratorial que evidenciou leucopénia e neutropénia (2410 leucócitos e 100 neutrófilos (4%)). Fez mielograma que mostrou “(...) medula normocelular; séries eritróide e megacariocítica sem alterações e linfócitos em quantidade normal; evidência de desvio esquerdo da curva de maturação da série granulocítica, com aumento de mieloblastos e promielócitos(...)”, pelo que ao sétimo dia de vida iniciou tratamento com G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), que suspendeu aos dois meses e meio, por normalização do hemograma.

Aos dois meses iniciou erupção cutânea generalizada, eritematosa, exudativa e descamativa. Realizou biópsia cutânea que evidenciou “(...)acantose da epiderme, zonas de paraqueratose com alguns neutrófilos e zonas de espongióse(...)” achados que, na altura, foram interpretados como provável erupção psoriasiforme *versus* ictiose congénita não bolhosa.

Aos três meses (Fevereiro de 2003), foi internada por infecção respiratória, no contexto de neutropénia febril. Foi instituída terapêutica antibiótica com piperacilina/tazobactam e amicacina, com boa resposta inicial.

Desde essa data permaneceu internada na Unidade de Hematologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria (HSM), por sucessivos episódios infecciosos, difíceis de debelar, e pela manutenção de lesões exuberantes de eritrodermia exudativa, que associadas a diarreia crónica, condicionaram hipoalbuminémia mantida e diversos episódios de desidratação grave, com hipernatrémia e acidose metabólica. De salientar, igualmente a existência de má progressão ponderal e má nutrição.

Ao exame físico salientava-se, para além da eritrodermia exudativa e da má nutrição, a presença de adenopatias múltiplas, hepatoesplenomegália, e alopecia generalizada.

Laboratorialmente apresentava:

- anemia e trombocitopénia;
- neutropénia (inconstante);
- eosinofilia;
- aumento de imunoglobulina E (valor máximo 17.804 U/ml) variando as restantes classes de imunoglobulinas entre valores médios e baixos para o grupo etário;
- hipoproteinémia grave, com hipoalbuminémia.

Realizou imunofenotipagem linfocitária que evidenciou linfopénia T, com alteração da relação CD4/CD8 por linfopénia CD8, linfopénia B acentuada e acentuada activação de linfócitos T.

Realizou, igualmente, estudo imunológico que permitiu excluir a presença de quimerismo com linfócitos maternos e eventual doença do enxerto-versus-hospedeiro.

Os resultados do estudo imunitário em conjunto com o quadro clínico (eritrodermia generalizada de início precoce, diarreia recorrente, má progressão ponderal, infecções recorrentes e difíceis de erradicar, episódios de desidratação hipernatrémica em fases de agravamento clínico, e, laboratorialmente, eosinofilia e hiper-IgE) levantaram a suspeita diagnóstica de síndrome de *Omenn*.

Foi realizado o estudo genético para a pesquisa de mutações RAG e deu-se início à pesquisa de dador para transplante de células hematopoiéticas. Foi excluída a existência de dador familiar compatível e a pesquisa passou a ser feita em painel internacional, onde foi encontrado dador parcialmente compatível (cinco antigénios compatíveis, um não compatível).

Foram contactados três centros de transplante de células hematopoiéticas (um nacional e dois internacionais - França e Alemanha), mas o pedido de transplante foi recusado, por motivos relacionados com a logística das instituições, na altura.

A doente viria a falecer, aos nove meses, devido a falência multiorgânica associada a quadro de enterocolite necrosante.

Durante os seis meses de internamento foram instituídas variadas terapêuticas: (1) de suporte (soros endovenosos, concentrados eritrocitários e plaquetários, albumina, alimen-

tação parentérica e produtos emolientes para a pele); (2) gamaglobulina hiperimune, semanal e posteriormente de acordo com valores séricos de imunoglobulinas; (3) ciclosporina (iniciada aos seis meses, após suspeita de S. *Omenn*); (4) profilaxia de infecções com fluconazol e cotrimoxazol; (5) múltiplos antibióticos para tratamento das várias infecções sistémicas detectadas.

### Caso Clínico 2

M.L., sexo feminino, raça caucasiana, nascida em Paris a 28/04/2000.

Terceira filha de pais jovens, de nacionalidade portuguesa, não consanguíneos, saudáveis, sendo as suas irmãs, de nove e seis anos, saudáveis.

A gestação foi vigiada medicamente e sem intercorrências. O parto foi de termo e eutócico. O índice de Apgar foi nove ao 1º minuto e de dez ao 5º minuto de vida e a somatometria ao nascer era adequada à idade gestacional.

Às seis semanas de vida teve um primeiro episódio de infecção respiratória, medicado em ambulatório com amoxicilina + ácido clavulânico. Entre os dois e os quatro meses de idade, foi internada três vezes (em França e em Portugal) por novos episódios de infecção respiratória e, no decurso do terceiro internamento (Hôpital de Creil) foi detectada linfopenia e hipogamaglobulinemia. Nessa altura, foi transferida para o Hôpital *Necker-Enfants Malades* (Paris). Aí, o exame objectivo revelou a presença de desnutrição associada à presença de candidíase oral, hepatoesplenomegalia e linfadenopatias.

Laboratorialmente, apresentava:

- anemia, leucopenia e neutropenia;
- hipogamaglobulinemia;

e a imunofenotipagem linfocitária evidenciou linfopenia T e linfopenia B.

Foi feito estudo genético que revelou a presença de mutação RAG 1, pelo que foi colocado o diagnóstico de Síndrome de *Omenn*.

Dada a presença de dador familiar compatível (irmã), aos cinco meses e meio (05/10/2000) efectuou transplante de medula óssea no Hôpital *Necker-Enfants Malades*. Após o transplante, manteve seguimento em Paris até Fevereiro de 2003, tendo o mesmo decorrido sem incidentes. Em Agosto de 2003, foi referenciada à Unidade de Hematologia Pediátrica do HSM, onde mantém seguimento, apresentando actualmente bom desenvolvimento psicomotor e estatura-ponderal, e exame objectivo e avaliação laboratorial sem alterações.

### Discussão

Os casos clínicos apresentados reportam-se a um grupo de patologias pediátricas raras, das quais existem escassos

relatos em Portugal, provavelmente por estarem subdiagnosticadas, mas que pela sua gravidade e precocidade de manifestação, são de importância inegável – as imunodeficiências primárias. Dentro destas, o síndrome de *Omenn* pertence às SCID, que compreendem várias doenças em que existe défice simultâneo de linfócitos T e B.

No síndrome de *Omenn* existe um compromisso no normal desenvolvimento da linhagem linfóide, com presença de células T oligoclonais e com pouca capacidade de resposta à activação por alérgenos e mitógenos, com raras células B e hipogamaglobulinemia (excepto de IgE que se encontra aumentada). Estes linfócitos T são ainda autoreactivos e infiltram a pele, fígado, baço e intestino criando uma reacção do tipo doença do enxerto-versus-hospedeiro (DEVH), que é responsável por algumas das manifestações clínicas da doença-eritrodermia exsudativa, hepatoesplenomegalia e diarreia crónica.

As alterações imunológicas acompanham-se de alterações laboratoriais características, nomeadamente: leucócitos totais normais ou aumentados; eosinofilia; linfócitos em número variável; hipogamaglobulinemia, exceptuando a imunoglobulina E (Ig E), que está muito aumentada; anemia e hipoproteinemia acentuada<sup>7, 12-15</sup>.

Esta é uma doença invariavelmente fatal no primeiro ano de vida, excepto se for realizado transplante de células hematopoiéticas (medula óssea ou células do cordão). A mortalidade pré-transplante está associada a quadros de infecção sistémica grave, que se vão sucedendo ao longo dos primeiros meses e, após o transplante, depende em grande parte da instabilidade clínica e má-nutrição prévia<sup>13, 16-19</sup>.

Por isso, é essencial o diagnóstico precoce e o controle médico das complicações infecciosas, metabólicas e nutricionais. Recentemente, têm sido referidas várias terapêuticas imunossupressoras, que parecem ter utilidade na fase pré-transplante para controlar a sintomatologia e, de alguma maneira, atrasar a evolução da doença<sup>20</sup>.

Os casos clínicos apresentados lembram-nos este síndrome, e o primeiro caso em especial, que acompanhámos de perto ao longo de toda a sua evolução, permite efectuar uma revisão da história natural da doença, dos principais sintomas e sinais associados, dos exames laboratoriais a pedir e das múltiplas terapêuticas exigidas no cuidado diário destes doentes.

No primeiro caso, a existência, na anamnese, de um irmão que faleceu numa idade muito precoce (aos nove meses), com um quadro clínico de imunodeficiência grave, que não foi esclarecida, levantou desde logo a suspeição clínica. No entanto, o facto de o diagnóstico definitivo das imunodeficiências depender de várias técnicas de imunologia e genética, nem sempre disponíveis entre nós, levou a que não se tivesse chegado a um diagnóstico etiológico, há seis anos atrás, o que teria facilitado o diagnóstico actual e permitido mesmo o diagnóstico pré-natal<sup>21</sup>. No entanto,

apesar de não ter contribuído para o diagnóstico etiológico, esse dado familiar suscitou a realização de avaliação laboratorial sumária, na primeira semana de vida, que evidenciou leucopénia e neutropénia. Esta informação, sendo útil para o reconhecimento de uma alteração hematológica e provavelmente imunológica, serviu para confundir o diagnóstico uma vez que apontava para uma neutropénia congénita, pertencente a outro grupo de imunodeficiências primárias (da linhagem mielóide).

Só aos dois meses surgiram os primeiros sinais sugestivos da doença com as lesões cutâneas exuberantes. Este início foi um pouco tardio relativamente ao descrito na literatura (referidos os primeiros dias de vida, para o início das manifestações cutâneas), embora os achados histológicos - acantose da epiderme, zonas de paraqueratose com alguns neutrófilos e zonas de espongiose - fossem compatíveis com o diagnóstico<sup>14, 18, 20</sup>.

Toda a restante sintomatologia, apesar de característica da doença, foi surgindo em alturas sucessivas. Também as alterações laboratoriais encontradas não foram de início as mais características. Este facto obrigou à exclusão de outras imunodeficiências graves e de apresentação semelhante. Nomeadamente, a eosinofilia muito acentuada e a IgE com valores muito altos levaram a algumas dificuldades diagnósticas com o síndrome de hiper-IgE<sup>14</sup>.

O estudo imunológico mais completo permitiu inferir do compromisso de células B e T confirmando assim a suspeita clínica. No entanto existiu uma grande morosidade na obtenção destas respostas para se poder chegar a um diagnóstico. Este facto condicionou o agravamento clínico da lactente, com uma dificuldade crescente em debelar as infecções, e com uma desnutrição muito marcada a agravar o prognóstico. O recurso à ciclosporina, de acordo com casos semelhantes relatados, permitiu alguma estabilização da doença (com melhoria das lesões cutâneas e diminuição da diarreia crónica). Também a administração regular de imunoglobulina hiperimune foi importante na manutenção de um certo grau de defesa contra as infecções. No entanto, um segundo ponto de entrave, devido à inexistência de dador familiar compatível ou de dador não familiar completamente compatível e a recusa dos vários centros de transplante contactados, levou a doença a seguir a evolução natural com o desenlace previsível.

O segundo caso clínico, aqui apresentado de forma sumária, já que a doente foi seguida inicialmente no Hôpital Necker-Enfants Malades e só desde Agosto de 2003 é seguida na Unidade de Hematologia Pediátrica do HSM, apesar de apresentar em comum com o primeiro caso o diagnóstico, a verdade é que apresenta diferenças significativas, quer em termos de apresentação clínica, quer em termos de evolução. Assim, se no primeiro caso as manifestações iniciais de doença foram as infecções recor-

rentes, associadas às lesões cutâneas características, já no segundo caso, o quadro infeccioso predominou. Os achados laboratoriais foram sobreponíveis em ambos os casos e o grande determinante em termos de evolução clínica e de prognóstico foi a existência, no segundo caso, de dador familiar compatível que levou a transplante de medula óssea efectuado precocemente (aos cinco meses e meio) o que confere, à partida, maiores probabilidades de sucesso.

Estes casos clínicos levantam, ainda, algumas questões importantes, que passamos a destacar:

- As imunodeficiências primárias, são um grupo de patologias raras, mas há que pensar nelas.

- O diagnóstico deve ser considerado perante um lactente com alterações cutâneas exuberantes nos primeiros meses de vida, pelo que a exclusão de imunodeficiência primária deve ser efectuada aquando do diagnóstico diferencial das afecções dermatológicas, já que o tratamento e o prognóstico são totalmente distintos.

- Existem alterações laboratoriais características das imunodeficiências primárias, mas estas nem sempre estão presentes e por vezes existe uma evolução nos valores de leucócitos, linfócitos, eosinófilos e imunoglobulinas que pode tornar a diferenciação das várias formas de imunodeficiência difícil, pelo que só a evolução clínica e laboratorial permitirá fazer o diagnóstico.

- A procura da confirmação diagnóstica, por técnicas de genética molecular, deve ser efectuada o mais precocemente possível, para possibilitar a realização de transplante de células hematopoiéticas quando indicado e, eventualmente, o diagnóstico pré-natal em gestações futuras.

- O atraso quer no diagnóstico quer na realização do transplante, pode comprometer o sucesso deste, devido à deterioração clínica progressiva do doente.

### Agradecimentos

Os autores desejam agradecer à Dra. Júlia Vasconcelos (Serviço de Imunologia do Hospital de Santo António-Porto), pela sua disponibilidade constante e pelo seu contributo no acompanhamento laboratorial de uma das doentes aqui apresentadas (caso clínico 1).

### Bibliografia

1. Rosen FS, Eibl M, Roifman C, Fischer A, Volanakis J, Aiuti F *et al*. Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (S1): 1-28.
2. Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. *N Eng J Med* 1965; 273: 427-32.
3. Santagata S, Villa A, Sobacchi C, Cortes p, Vezzoni P. The genetic and biochemical bases of Omenn syndrome. *Immunol Rev* 2000; 178: 64-74.

4. Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, Bozzi F, Abinun M, Abrahamsen TG *et al.* V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. *Blood* 2001; 97(1): 81-8.
5. Corneo B, Moshous D, Gungör T, wulfraat N, Philippet P, Deist FL *et al.* Identical mutations in RAG1 or RAG2 genes leading to defective V(D)J recombinase activity can cause either T-B- severe combined immune deficiency or Omenn syndrome. *Blood* 2001; 97(9): 2772-6.
6. Noordzij JG, Bruin-Versteeg S, Verkaik NS, Vossen MU, Groot R, Bernatowska E *et al.* The immunophenotypic B-cell differentiation arrest in bone marrow of RAG-deficient SCID patients corresponds to residual recombination activities of mutated RAG proteins. *Blood* 2002; 100(6): 2145-52.
7. 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*; 119: 148-55.
8. Notarangelo LD, Villa A, Schwarz K. RAG and RAG defects. *Curr Opin Immunol* 1999; 11(4): 435-42.
9. Villa A, Sobacchi C, Vezzoni P. Recombination activation genes and its defects. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(16): 491-5.
10. Villa A, Santagata S, Bozzi F, Imb Omenn syndrome: adisorder of Rag1 and Rag2 genes. *J Clin Immunol* 1999; 19(2) 87-97.
11. Villa A, Santagata S, Bozzi F, Giliani S, Frattini A, Imberti L *et al.* Parda V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. *Cell* 1998; 93(5): 885-96.
12. Villa A, Sobacchi C, Vezzoni P. Omenn syndrome in the context of other B cell-negative combined immunodeficiencies. *Isr Med Assoc J* 2002; 4(3): 218-21.
13. Aleman K, Noordzij JG, de Groot R, van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome. *Eur J Pediatr* 2001; 160(12): 718-25.
14. Zeman K. Immunodeficiency syndromes with excessive production of immunoglobulin E. *nt Rev Allergol Clin Immunol* 2002; 8(2): 152-5.
15. Glastre C, Rigal D. Omenn syndrome. *Pediatrie* 1990; 45(5) 301-5.
16. Gomez L, Le Deist F, Blanche S, Cavzanna-Calvo M, Griscelli C, Fischer A. Treatment of Omenn syndrome by bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1995; 127(1): 76-81.
17. Loechelt BJ, Shapiro RS, Jyonouchi H, Filipovich AH. Mismatched bone marrow transplantation for Omenn syndrome: a variant of severe combined immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant* 1995; 381-5.
18. Cavalli R, Restano L, Cambiaghi S, Tadini G: Omenn syndrome. A case report of successful heterologous bone marrow transplantation. *Eur J Dermatol* 1997; 7(1): 12-4.
19. Fagioli F, Biasin E, Berger M, Nesi F, Saroglia EH, Miniero R *et al.* Successful unrelated cord blood transplantation in two children with severe combined immunodeficiency syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(2): 133-6.
20. Meyer-Bahlburg A, Haas JP, Haase R, Eschrich U, Wawer A, Frank L *et al.* Treatment with cyclosporin A in a patient with Omenn's syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 87: 231-233.
21. 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(1): 56-9.