

Bloom sendromu: İki kardeşin sunumu*

Bloom syndrome: presentation of two siblings

Safa BARIŞ¹, Elif KARAKOÇ AYDINER¹, Ahmet ÖZEN¹, Cevdet ÖZDEMİR¹,
Nerin N. BAHÇECİLER¹, Işıl B. BARLAN¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

* Bu olgular XVII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Bloom sendromu otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir sendromdur. Klinik olarak karşımıza orantılı boy kısalığı, karakteristik yüz yapısı, fotosensitivite, telenjektazi, iyi sınırlanmış hipopigmente ve hiperpigmente deri alanları, immünyetmezlik ve infertilite ile çıkmaktadır. Biri 10, diğeri 3 yaşında olan iki kardeş olguda büyüme ve gelişme geriliği, cafe au lait lekeleri ve uyluk üzerinde dev nevüs saptanması nedeniyle Bloom sendromu tanısı düşünüldü. Birinci olgunun Wilms tümörü nedeniyle 4 yaşında opere edildiği öğrenildi. Her iki olgunun periferik kan örneklerinden yapılan sitogenetik analiz sonucunda yüksek kardeş kromatin değişim sıklığı saptanmasıyla Bloom sendromu tanısı kesinleştirildi. Bu hastaların tekrarlayıcı solunum ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarına karşı korunması, immünyetmezlik ve ek olarak endokrin sistem hastalıkları açısından yakın takibi önem taşımaktadır. Ayrıca, Bloom sendromunda 15q26.1 bölgesindeki BLM gen mutasyonu sonucu oluşan protein kaybı genomik instabiliteye neden olmakta ve artan kardeş kromatin değişim sıklığı ile beraber malignite oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Olguların güneş ışınlarına maruziyetlerinin azaltılması ikinci ve üçüncü dekada ölümlerin en sık nedeni olan malignitelerin gelişimi açısından önemlidir. Bu olgu bildirimleri ile Bloom sendromunun klinik, immünolojik özellikleri ve prognozu hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

ABSTRACT

Bloom syndrome is a rare autosomal recessive syndrome characterized by proportional dwarfism, characteristic facial findings, photosensitivity, telangiectasia, well-circumscribed dermal hypo- or hyperpigmented lesions, immunodeficiency, and infertility. Ten- and 3-year-old sibling patients were thought to have Bloom syndrome due to failure to thrive, café-au-lait spots and giant nevi on the legs. The older sibling was operated for Wilms' tumor at 4 years of age. The diagnosis was confirmed with increased sister chromatid exchanges in peripheral blood cells in both cases. In patients with Bloom syndrome, prevention of recurrent respiratory and gastrointestinal infections and close monitoring of the patients regarding immunodeficiency and endocrinologic diseases are important issues. In Bloom syndrome, the mutation in the 15q26.1 region of the BLM gene, leading to protein loss and increased frequency of sister chromatid exchanges, promotes malignancy formation. Minimization of sun exposure is important in terms of malignancy development, which is the main cause of deaths in the 2nd and 3rd decades. In this report, we aimed to present information about the clinical findings, prognosis and immunological features of Bloom syndrome.

(*Asthma Allergy Immunol* 2010;8:64-68)

Anahtar kelimeler: Bloom sendromu, çocuk, immünyetmezlik

Geliş Tarihi: 18/12/2009 • Kabul Ediliş Tarihi: 15/02/2010

GİRİŞ

Bloom sendromu otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir sendromdur. Klinik olarak orantılı boy kısalığı, karakteristik yüz yapısı (subkütan yağ doku azlığına ikincil uzun, dar yüz ve malar hipoplazi), fotosensitivite, telenjektazi, iyi sınırlanmış hipopigmente ve hiperpigmente deri alanları, immünyetmezlik ve infertilite ile ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı kızlara göre biraz daha fazladır (1.3/1). Etkilenen olguların zeka düzeyleri genellikle normaldir^[1]. Artan genomik instabilite nedeniyle malignite oluşumu sıklıkla görülür^[2,3]. Olguların bu nedenle yakın takibi önerilmektedir. Bu yazıda, Bloom sendromu tanısı alan iki kardeş olgu sunularak, sendromun klinik özelliklerine ve prognozuna dikkat çekilmesinin yanı sıra, bu sendroma eşlik eden immünojenik bozukluklar hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Olguların sunumları ve fotoğraflar için aileden yazılı onamlar alınmıştır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

On yaşında erkek olgunun dört yaşındayken batın sağ üst kadranda ele gelen kitle nedeniyle opere edildiği ve patolojik olarak Wilms tümörü tanısı aldıktan sonra kemoterapi tedavisini sorunsuz olarak tamamlamış olduğu hikayede saptandı. Olgu, iki aylıktan itibaren tekrarlayan kulak akıntısı ve büyüme gelişme geriliği bulgularının olması nedeniyle immünyetmezlik açısından değerlendirilmesi için dört yaş sekiz aylıkken hastanemize başvurdu. Soy geçmişinde anne ve baba arasında ikinci derecede akrabalık bulunan hastanın, 13 yaşında sağlıklı ve üç yaşında Bloom sendromlu iki kız kardeşi bulunmaktaydı. Fizik muayenesinde boyu 102 cm (10-25.p), vücut ağırlığı 12 kg (< 3.p) olarak ölçüldü. Uzun, dar yüz yapısı, malar hipoplazi, küçük çene ve telenjektazisi olan hastanın sağ kulak zarında per-

(*Asthma Allergy Immunol* 2010;8:64-68)

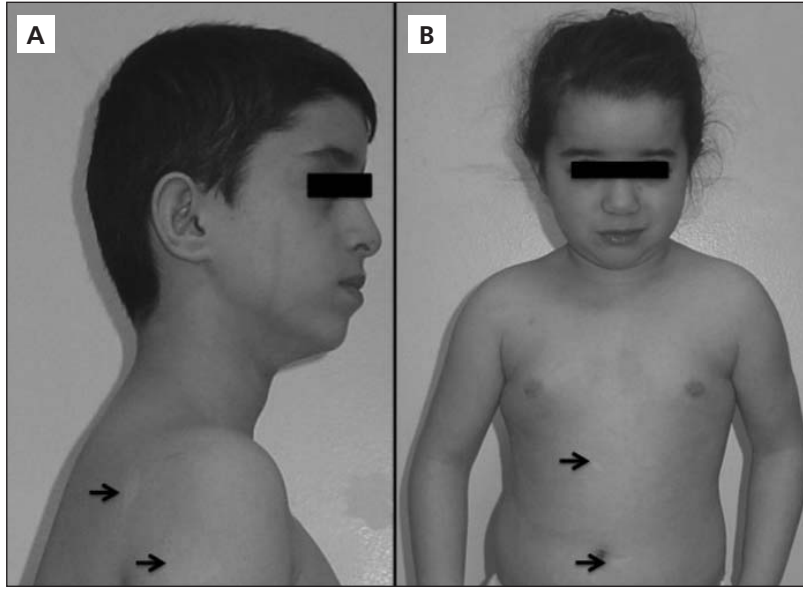
Key words: Bloom syndrome, pediatrics, immunodeficiency

Received: 18/12/2009 • Accepted: 15/02/2010

fore otiti bulunmaktaydı (Resim 1). Diğer sistemik muayene bulguları normal sınırlarda saptandı. Laboratuvar incelemelerinde serum IgA: 12 mg/dL (57-282), IgM: 18 mg/dL (78-261), IgG: 555 mg/dL (745-1804), IgE: 12 IU/mL olarak ölçüldü^[4]. Lenfosit alt gruplarının kantitatif olarak incelemesi normal bulundu. Tüm lenfositlerde CD3⁺: %69 (55-79), CD4⁺: %39 (26-49), CD8⁺: %32 (9-35), CD19⁺: %18 (11-31) ve CD16⁺-56⁺: %10 (5-28) oranlarında saptandı^[5]. Olgunun pnömokoka özgün IgG yanıtı yetersiz (polisakkarid aşısı sonrası bakılan antikor titresinin aşı öncesi değere göre dört kat artışının olmaması) ve izohemaglutinin antikor titresi düşük (anti-A IgM: 1/2) idi^[6] (Tablo 1). Diğer biyokimyasal değerleri normal sınırlar içinde olan olgunun yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı akciğer tomografi incelemesi normal saptandı. Olguda var olan telenjektaziler, hipopigmente deri lezyonları ve Wilms tümörü hikayesi nedeniyle Bloom sendromu tanısı düşünüldü. Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucunda yüksek kardeş kromatin değişim sıklığı (ortalama 80) saptanmasıyla Bloom sendromu tanısı beş yaşında kesinleştirildi. Hastaya tekrarlayan kulak infeksiyonlarının olması, panhipogammaglobulinemi ve spesifik antikor yanıtının yetersiz olması nedeniyle hümorale immünyetmezlik tanısı ile intravenöz immünglobulin tedavisi (0.5 g/kg/3 haftada bir) başlandı. Ayrıca, trimetoprim-sülfametoksazol (4 mg/kg/gün) ile profilaksi altına alınan olgunun izleminde IgA değerinde düşüklüğün devam ettiği gözlemlendi. Fitohemaglutinin uyarımı sonrası bakılan T hücre proliferasyonu normal bulundu. İnfeksiyon sıklığında azalma gözlenen olgu diğer sistem etkilenimleri açısından da multidisipliner klinik izlemedir.

Olgu 2

Üç yaşında kız olgu, 16 aylıkken büyüme gelişme geriliği, sık üst solunum yolu infeksiyonu



Resim 1. Bloom sendromunda görülen karakteristik yüz yapısı (malar hipoplazi). Ayrıca, düzensiz sınırlı hipopigmente alanlar (oklarla işaretli). A: Olgu 1, B: Olgu 2.

geçirmesi nedeniyle hastanemize başvurdu. Öz geçmişinde 10 yaşındaki kardeşinin Bloom sendromu ve hümorale immünyetmezlik nedeniyle takip edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde boyu 70 cm (< 3.p), vücut ağırlığı 6 kg (< 3.p), baş çevresi 40.5 cm (< 3.p), ağız içinde mantar plakları, gövdede yaygın cafe au lait lekeleri ve uyluk üzerinde dev nevüs saptandı. Diğer sistem muayeneleri ise normal bulundu. Laboratuvar incelemesinde, serum IgA: 21 mg/dL (30-107), IgM: 26 mg/dL (66-228), IgG: 568 mg/dL (605-1430), IgE: 10 IU/mL, immün fenotiplemede CD3⁺: %66 (51-77), CD4⁺: %36 (29-55), CD8⁺: %23 (15-33), CD19⁺: %27 (17-41), CD16⁺-56⁺: %3 (4-15) lenfosit oranları saptandı. Pnömokoka özgün IgG yanıtı (polisakkarid aşısı sonrası bakılan antikor titresinin önceki değere göre dört kat artışının olmaması) ve izohemaglutinin antikor titresini (anti-A IgM: 1/2) düşük bulundu. Diğer biyokimyasal değerleri normal sınırlar içinde idi. Ağız içinde tedaviye dirençli mantar plaklarının varlığı nedeniyle fitohemaglutinin ile uyarım sonrası bakılan lenfosit proliferasyon testi normal saptandı. BCG aşısı skarlı olan hastaya uygulanan tüberkülin cilt testi değeri sıfır olarak ölçüldü. Bu olguda da var olan deri lezyonları ve kardeş öyküsü nedeniyle Bloom sendromu tanısı düşünüldü.

Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucunda yüksek kardeş kromatin değişim sıklığı (ortalama 75) saptanmasıyla Bloom sendromu tanısı kesinleştirildi. Her iki olguda yapılan polimeraz zincirleme tepkimesi yöntemi ile BLM (15q26.1) gen bölgesindeki 2281del6ins7 mutasyonu negatif saptandı. Hastanın panhipogamaglobulinemisi ve spesifik antikor yanıtının yetersiz olması nedeniyle intravenöz immünglobulin tedavisi (0.5 g/kg/3 hafta) ile beraber antibakteriyel (trimetoprim-sülfametoksazol 4 mg/kg/gün) ve antifungal (itakonazol 5 mg/kg/gün) profilaksileri başlandı. Enfeksiyon sıklığında azalma gözlenen bu olgu da multidisipliner klinik izlemedir.

TARTIŞMA

Bloom sendromu 15q26.1 bölgesindeki BLM gen mutasyonu sonucu meydana gelmektedir. Mutasyon oluşan protein kaybı genomik instabiliteye neden olmakta ve artan kardeş kromatin değişim sıklığı ile beraber malignite oluşumunu kolaylaştırmaktadır^[2]. Bugüne kadar Bloom sendromunda tanımlanmış 64'ün üzerinde mutasyon bulunmaktadır. Klinik bulguların varlığında taranan mutasyonların negatif saptanması tanıyı dışlamamaktadır^[7]. Mutasyonun saptanması tanının desteklenmesi için kul-

Tablo 1. Olguların genetik ve immünolojik özellikleri

Yaş	Cinsiyet	Sitogenetik analiz	BLM (15q26.1) 2281de16ins7 mutasyonu	IgA (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgG (mg/dL)	IgE (IU/mL)	İmmün fenotipleme	Aşı yanıtı	İzohemaglutinin düzeyi
10	Erkek	Yüksek kardeş kromatin değişim sıklığı (ortalama 75)	Negatif	12 (57-282)	18 (78-261)	555 (745-1804)	12	CD3 ⁺ : %69 (55-79) CD4 ⁺ : %39 (26-49) CD8 ⁺ : %32 (9-35) CD19 ⁺ : %18 (11-31) CD16 ⁺ -56 ⁺ : %10 (5-28)	Yetersiz	Anti-A IgM: 1/2
3	Kız	Yüksek kardeş kromatin değişim sıklığı (ortalama 80)	Negatif	21 (30-107)	26 (66-228)	568 (605-1430)	10	CD3 ⁺ : %66 (51-71) CD4 ⁺ : %36 (29-55) CD8 ⁺ : %23 (15-33) CD19 ⁺ : %27 (17-41) CD16 ⁺ -56 ⁺ : %3 (4-15)	Yetersiz	Anti-A IgM: 1/2

lanılmaktadır. Her iki olgumuzda mutasyonun negatif saptanması tanıyı ekarte ettirmemiştir.

Farelerde yüksek miktarda BLM mRNA düzeyleri timus, dalak, overler ve testislerde gözlemlenmiştir. BLM geni, RecQ helikaz ailesine ait ATP-bağımlı helikaz aktivitesine sahip bir proteini kodlamaktadır. İnsanlarda helikaz aktivitesindeki bozukluk sonucu genomik instabilite oluşan üç farklı hastalık tanımlanmıştır. Bunlar; Bloom, Werner ve Rothmund-Thomson sendromlarıdır^[3]. Bu hastalıklardan sadece Bloom sendromunda kalıcı immünyetmezlik tanımlanmıştır. İmmünolojik olarak sıklıkla serum IgA ve IgM seviyelerinde düşüklük eşlik eder. Olguların bazılarında CD4⁺ hücre sayısında, gecikmiş hücresel yanıtta ve T hücre proliferasyonunda azalma tanımlanmıştır^[3,8,9]. Babbe ve arkadaşları tarafından yapılan fare çalışmasında BLM eksikliği bulunan T hücrelerinin başlangıçta proliferere olabildiğini ancak daha sonra proliferasyona devam edemediği gözlenmiş, bunun sonucunda immatür ve matür T hücrelerinin normal çoğalması ve yaşaması için sağlam helikaz aktivitesine sahip olması gerektiği vurgulanmıştır^[3]. Aynı çalışmada, T hücre almaçlarının yeniden düzenlenmesinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Olgularda gözlenen sık solunum sistemi ve gastrointestinal sistem hastalıklarının tanımlanmış olan bu immün sistem bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte konu hakkında daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır^[3,10]. İkinci olgumuzda ağız içinde mantar plakları olduğu için bakılan lenfosit proliferasyon analizi normal sınırlarda saptandı.

Genellikle Bloom sendromu yaşamın ilk birkaç ayı içerisinde yeterli kilo alamama ve gelişim geriliğine neden olmaktadır. Fotosensitivite ile beraber deride telenjektazi ve çillenme meydana gelmektedir. Cafe au lait lekelerinin yanı sıra bunlara eşlik eden hipopigmente lezyonlar diğer deri bulguları arasında yer almaktadır. Dar yüz yapısı, dolikosefali, malar hipoplazi tipiktir^[1]. Sendromda normal bireylere göre malignite gelişim riski 150 ile 300 kat artmıştır. Özellikle hematolojik maligniteler daha sık görülebilmektedir. Kanser türlerinin açıklandığı 168 olguluk takipli seride 100 kanser türü tanımlan-

mıştır. Bunlar arasında en sık görüleni non-Hodgkin lenfoma olarak bildirilmektedir. Özellikle takip sırasında bazı olgularda farklı bölgelerde yeni malignitelerin geliştiği gözlenmiştir^[11]. Yapılan çalışmalarda, Bloom sendromunda RecQ helikaz aktivitesinin p53 protein bağımlı programlı hücre ölümünde (apoptozis) görevli olduğu gösterilmiştir^[12]. Olgularda p53 bağımlı hücre ölümünün yetersiz olduğu fibroblast kültürlerinde görülmektedir. Bozulmuş olan programlı hücre ölümünün normal BLM gen varlığı ile düzeldiği gözlenmiştir. Yapılan bir başka çalışmada Bloom sendromlu olgulardan elde edilen lenfoblastik hücrelerin radyasyon ve kemoterapötik ajan olan doksorubisine dirençli olduğu gösterilmiştir. Birinci olgumuzda Wilms tümörü saptanmış ve tedavi ile kür sağlanmıştır.

Endokrinolojik olarak Bloom sendromlu olgularda büyüme geriliği en fazla dikkat çeken bulgudur. Kilo alım yetersizliği belirgindir. Büyüme geriliğinin nedeni bilinmemektedir. Diaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Bloom sendromu olan olguların hiçbirinde büyüme hormonu yetersizliği saptanmamıştır^[13]. Hiperinsülinizm ve diabetes mellitus sıklığı topluma göre daha fazladır. Genellikle erkeklerde primer infertilite vardır. Kadınlarda ise, fertilité oranı azalmıştır. Bizim olgularımızda da henüz diabetes mellitus gelişimi gözlemlenmemiştir^[13].

Bloom sendromuna özgü tedavi yöntemi bulunmamaktadır^[14]. Prognozda etkili olan en önemli faktörler malignite gelişimi, kronik akciğer hastalığı ve geç başlangıçlı diabetes mellitustur. Olguların güneş ışınlarına maruziyetlerinin azaltılması malignite gelişimi açısından önemlidir. Tekrarlayıcı solunum ve gastrointestinal sistem infeksiyonları, immünyetmezlik ve endokrin sistem hastalıkları açısından yakın takip önerilmektedir. Olguların çoğu ikinci ve üçüncü on yılda malignite nedeniyle kaybedilmektedir^[15].

Sonuç olarak, Bloom sendromu nadir olarak gözlenen otozomal resesif geçişli bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken tanının konulması gelişebilecek hastalıkların tanısı ve tedavisi açısından yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. German J, Ellis NA. Bloom syndrome. In: Vogelstein B, Kinzler KW (eds). *Genetic Basis of Human Cancer*. New York: McGraw-Hill, 1998:301-15.
2. Cheok CF, Bachrati CZ, Chan KL, Ralf C, Wu L, Hickson ID. Roles of the Bloom's syndrome helicase in the maintenance of genome stability. *Biochem Soc Trans* 2005;33:1456-9.
3. Babbe H, Chester N, Leder P, Reizis B. The Bloom's syndrome helicase is critical for development and function of the alphabeta T-cell lineage. *Mol Cell Biol* 2007;27:1947-59.
4. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidometrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:649-56.
5. İkinciogullari A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reisli I, Cin S, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2004;46:125-30.
6. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(Suppl 1): S1-63.
7. German J, Ellis NA. Bloom syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2002:733-52.
8. Hutteroth TH, Litwin SD, German J. Abnormal immune responses of Bloom's syndrome lymphocytes in vitro. *J Clin Invest* 1975;56:1-7.
9. Van Kerckhove CW, Ceuppens JL, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Eggermont E, Vertessen S, Stevens EA. Bloom's syndrome. Clinical features and immunologic abnormalities of four patients. *Am J Dis Child* 1988; 142:1089-93.
10. Kaneko H, Matsui E, Fukao T, Kasahara K, Morimoto W, Kondo N. Expression of the BLM gene in human hematopoietic cells. *Clin Exp Immunol* 1999;118: 285-9.
11. German J. Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;93:100-6.
12. Wang XW, Tseng A, Ellis NA, Spillare EA, Linke SP, Robles AI, et al. Functional interaction of p53 and BLM DNA helicase in apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276:32948-55.
13. Diaz A, Vogiatzi MG, Sanz MM, German J. Evaluation of short stature, carbohydrate metabolism and other endocrinopathies in Bloom's syndrome. *Horm Res* 2006;66:111-7.
14. Thomas ER, Shanley S, Walker L, Eeles R. Surveillance and treatment of malignancy in Bloom syndrome. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:375-9.
15. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Cicci S. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* 1995;83:655-66.