Two Cases of Severe Combined Immunodeficiency Caused By Adenosine Deaminase Deficiency

Adenozin Deaminaz Eksikliğinin Neden Olduğu İki Ağır Kombine İmmun Yetmezlik Olgusu

Adenozin Deaminaz Eksikliği ve Ağır Kombine İmmun Yetmezlik / Adenosine Deaminase Deficiency and Severe Combined Immunodeficiency

Türkan Patıroğlu[1,2], Hatice Eke Güngör[1], Himmet Haluk Akar[1], Ekrem Ünal[2], Selim Kurtoğlu[3]
[1]Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, [2]Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, [3]Çocuk Endokrinoloji ve Yenidoğan Bilim Dalı,
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kayseri, Türkiye

Bu yazı 2-6 Kasım 2013 tarihleri arasında Antalya'da yapılan 20. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Özet

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) T lenfosit, B lenfosit ve bazen doğal öldürücü (NK) hücrelerin farklı genetik defektlerle fonksiyonlarında bozukluklarla karakterize, yaşamın ilk aylarından itibaren ciddi enfeksiyonlarla kendini gösteren, primer immün yetmezlik hastalığıdır. Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği, ADA'ın toksik metabolitlerinin neden olduğu ağır lenfopeni ve immün yetmezlikle seyreden bir AKİY çeşitidir. Profilaktik antimikrobiyal tedavi, intravenöz immunoglobulin (IVIG) ve enzim replasmanı geçici düzelmeler sağlayabilse de kemik iliği transplantasyonu (Kİ̇T) günümüzde tek küratif tedavi yöntemidir. Erken dönemde, hastaların ciddi enfeksiyonlar ve organ hasarı gelişmeden tanı alması ve pediatrik immünoloji merkezlerine gönderilmesi prognoza önemli ölçüde katkı sağlar. Burada yenidoğan döneminde cilt renginde koyulaşma ve ağır enfeksiyonlarla başvuran, kardeş ölümü ve aile öyküsü olan, yapılan incelemeler sonucu ADA enzim aktivitesinin yokluğu ve ADA geninde ekson 8'de homozygous Q246X (c.736C>T) nonsense mutasyon saptanan AKİY'li iki kuzen olgu, nadir görülen mutasyona ve hastalığın oluşturduğu pediatrik acil duruma dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

Anahtar Kelimeler

Adenozin Deaminaz; Ağır Kombine İmmun Yetmezlik; Genetik; Mutasyon

Abstract

Severe Combined Immune Deficiency (SCID) is a primary immune deficiency disorder manifested with severe infections upon first months of life, which is characterized by diverse genetic defects in T and B lymphocyte functions and occasionally in NK cells. ADA deficiency is a form of SCID progressing with severe lymphopenia and immune deficiency caused by toxic metabolites of ADA. Bone marrow transplantation (BMT) is the only curative treatment although prophylactic anti-microbial therapy, intravenous immunoglobulin (IVIG) and enzyme replacement can achieve transient improvements. Early diagnosis before development of severe infections and organ injury and referral to pediatric immunology clinics will make considerable contributions to prognosis. Here, we presented 2 cousins with SCID who had positive family history with deceased sibling; presented with tanning at skin, severe neonatal infections and Q246X (c736C>T) non-sense mutation in exon 8 in ADA gene in order to emphasize this rare mutation and pediatric emergencies associated with this disorder.

Keywords

Adenosine Deaminase; Severe Combined Immune Deficiency; Genetics; Mutation

DOI: 10.4328/JCAM.3299 Received: 10.02.2015 Accepted: 22.02.2015 Printed: 01.08.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 4): 463-5
Corresponding Author: Hatice Eke Güngör, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, 38000, Kayseri, Türkiye.
T.: +90 3522076666 F.: +903524375825 E-Mail: haticeekegungor@hotmail.com

Giriş ve Amaç

Kombine immün yetmezlik (KİY) farklı genetik nedenlere bağlı olarak lenfositlerin gelişiminde ve fonksiyonlarında bozukluklarla karakterize pediatrik bir acildir [1]. Etkilenen çocuklar yaşamın ilk aylarından itibaren ciddi enfeksiyonlara yatkındırlar, tedavi edilmezlerse kaybedilirler [1]. KİY'in insidansı değişmekle birlikte 1/50.000-1/100.000 olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalık defektlerin özelliğine göre yalnızca T lenfositler (T-B+NK+), T lenfosit ve natural killer (NK) hücreleri (T-B+NK-), T ve B lenfositleri (T-B-NK+) veya T ve B lenfosit yanısıra NK hücrelerini de (T-B-NK-) etkileyebilmektedir [2]. Hem hücresel hem de humoral immünitenin etkilendiği immün yetersizlikler ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) olarak tanımlanır. Adenozin deaminaz (ADA) eksikliğinde deoksi adenosine triphosphate (dATP) ve S-adenozil homosistenin gibi yükselmiş lenfotoksik metabolitlerin direkt veya indirekt yollarla lenfosit apopitozunu artırdığı gözlenir [3]. Dolaşımdaki T ve B hücrelerinin doğuştan yokluğu veya progresif azalma sözkonusudur. NK hücre gelişiminde de belirgin bozukluklar gözlenmektedir. Ayrıca serum immünglobulinlerinde (Ig) progresif azalma vardır.

ADA gen 32 kb genişliğinde, 12 ekson içeren 20. kromozom üzerinde kodlanan bir gendir [4] Şu ana kadar bu gen üzerinde 70'den fazla mutasyon bildirilmiştir [3]. Mutasyonların çoğu missense mutasyon (%63), daha az olarak da splicing mutasyon (%18), delesyon mutasyonu (%13) ve nonsense mutasyonlar (%6) gözlenir [3]. Bu makalede yenidoğan döneminde cilt renginde koyulaşma ve ağır enfeksiyon şikayetleri ile başvuran, ADA enzim aktivitesinin olmadığı ve ADA geninde ekson 8'de homozygous Q246X (c.736C>T) nonsense mutasyon saptanan AKİY'li iki kuzen olgu nadir gözlenen mutasyona ve hastalığın oluşturduğu pediatrik acil duruma dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

Olgu Sunumu 1

Doğduğundan beri emmeme ve huzurluk şikayeti olan 15 günlük erkek hasta, ateşinin yükselmesi ve cilt renginde koyulaşma olması üzerine başvurdu (Resim 1). AKİY nedeniyle 7 aylık iken kardeş kaybı öyküsünün olduğu öğrenildiği. Ebeveynler arasında 3. dereceden akrabalık mevcuttu. Fizik bakısında; ağırlık: 3000gr (50p), boy: 50cm (25-50p), baş çevresi: 35cm (25-50p), ateş: 39 ºC (aksiller) idi. Tüm vücudunda yaygın hiperpigmentasyon ve dinlemekle akciğerlerinde krepitan raller duyuldu. Laboratuvar incelemesinde; lökosit/lenfosit sayısı: 2300/640 mm^3 idi ve akciğer grafisinde timus gölgesi izlenmedi. Kardeşinde immün yetmezlik nedeniyle ölüm öyküsünün olması, Ig, T ve B lenfosit oranlarında düşüklük bulunması nedeni ile AKİY düşünüldü (Tablo 1). Hiperpigmentasyonuna yönelik bakılan kortizol, ACTH ve 17-OH progesteron değerleri normal sınırlarda idi. Enfeksiyonu uygun antibiyotiklerle tedavi edildi, intravenöz immünglobulin (IVIG) verildi. ADA enzim aktivitesi çalışılan hastada ADA düzeyi 0 nmol/h/mg (26 ± 10) olarak ölçüldü ve enzim replasman tedavisine başlandı. Genetik analizinde ADA geninde exon 8'de homozygous Q246X (c.736C>T) nonsense mutasyon saptandı. İzleminde haploidentik kemik iliği nakli (KİT) yapılan olgu KİT yapıldıktan sonraki 6. ayda sepsis ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.



Resim 1. Olgunun tüm vücudunda gözlenen pigmentasyon artışı.

Tablo 1. Olguların Laboratuvar Özellikleri

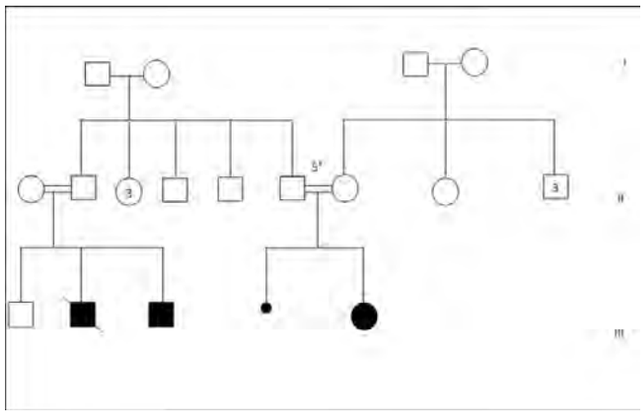
	Olgu 1	Olgu 2
IgA (mg/dL)	<6.6 (15-52)	<6.6 (15-52)
IgG (mg/dL)	310 (470–970)	537 (470–970)
IgM (mg/dL)	16.9 (41-139)	16.9 (41-139)
IgE (iu/mL)	17.3 (0-100)	17.2 (0-100)
CD45 (%)	86.9 (88–100)	77.4 (88–100)
CD3 (%)	2 (60–85)	8,1 (60–85)
CD4 (%)	1.2 (29–59)	7,9 (29–59)
CD8 (%)	0.6 (19–48)	0 (19–48)
CD19 (%)	0.7 (11–16)	9,7 (11–16)
NK (%)	29.6 (5–20)	23,7 (5–20)
ADA düzeyi (nmol/h/mg)	0 (26 ± 10)	0 (26 ± 10)
dAXP düzeyi (%)	68.5 (<1)	
Mutasyon	Ekson 8.c.736C>T (Q246X) nonsense	Ekson 8.c.736C>T (Q246X) nonsense

Ig: immünglobulin, ADA: adenozin deaminaz, dAXP: deoksiadenozin,

Olgu Sunumu 2

18 günlük kız hasta, ateş ve cilt renginde koyulaşma nedeni ile başvurdu. Öyküsünden 52 günlük inutero ex kardeş ölüm öyküsü ve kuzeninde ADA eksikliği olduğu öğrenildi (Resim 2). Ebeveynler arasında 3. dereceden akrabalık vardı. Fizik bakısında; ağırlık: 2800gr (10-25p), boy: 48cm (25-50p), baş çevresi: 34cm (25-50p), TA: 80/65 mmHg, ateş: 38.5 ºC (aksiller) idi. Solunum sayısı 54/dk, belirgin solunum sıkıntısı ve dinlemekle her iki akciğerde yaygın ince raller duyuldu. Laboratuvar incelemesinde; Hb: 15.2 g/dl;, lökosit/lenfosit sayısı: 1600/780 mm^3, trombosit sayısı:185000 mm^3 olup hiperpigmentasyonuna yönelik bakılan kortizol, ACTH ve 17-OH progesteron değerleri normal sınırlarda idi. PA akciğer grafisinde timus gölgesi izlenmedi (Re-

sim 3). Ig, T ve B lenfosit oranlarında düşüklük bulunması nedeni ile AKİY düşünüldü (Tablo 1). Aile öyküsü olduğu için ADA enzim aktivitesi çalışılan hastada ADA aktivitesi olmadığı için enzim replasmanına başlandı. ADA geninde exon 8'de homozygous Q246X (c.736C>T) nonsense mutasyon tespit edildi. Enfeksiyonuna yönelik uygun antibiyotik tedavisi ve IVIG verildi. KİT yapılması planlandı. Ancak aspirasyon pnömonisi ve solunum yetmezliği nedeniyle hasta kaybedildi.



Resim 2. Olguların soyağacı.



Resim 3. Akciğer parankimi normal ancak seçilemeyen timus gölgesi.

Tartışma

ADA eksikliği otozomal resesif geçişlidir ve tüm KİY'lerin %10-20'sini oluşturur [3]. Genellikle hastalara 6 ay civarında tanı konur. Enzim replasmanı ve KİT yapılan hastalarda yaşam süresi uzayabilir. Olguların yaklaşık %20'sinde rezidü immün fonksiyonlar nedeniyle hastalığın başlangıcı geç çocuklukta ve erişkin yaşlarda gözlenerek ılımlı fenotipe yol açmaktadır. Ayrıca bazı sağlıklı çocuklarda ve erişkinlerde taramalar sırasında kısmi ADA eksikliği tespit edilmiştir. Geniş klinik ve mutasyon spektrumu nedeniyle başlangıç yaşı, semptomların ağırlığı ve prognozu değişken olan olgular bildirilmiştir [5]. Bizim olgularımız ADA enzim aktivitesinin tamamen yokluğu ve AKİY nedeniyle yaşamlarının ikinci haftasında tanı almıştır.

Humoral ve hücresel immunitenin ağır bozukluğundan ileri gelen bu hastalıkta kronik diyare, inatçı oral kandidiasis, pnömoni, kronik otitis media, deri enfeksiyonları, sepsis gibi etkenleri bakteri, virüs, mantar ve parazit olabilen enfeksiyonlar görülür. Ağır ve tekrarlayan fırsatçı enfeksiyonların yanısıra, gelişme geriliği, nörolojik bozukluklar, işitme anormallikleri, akciğer ve karaciğerde anormal bulgular ve iskelet displazileri gözlenmektedir [3]. Bizim olgularımızda enfeksiyon bulgularının yanı sıra ciltte hiperpigmentasyon gözlendi. Literatür incelendiğinde ADA eksikliği ve hiperpigmentasyonun birlikte görüldüğü başka olguya rastlanmadı.

ADA eksikliği olan olgularda T ve B lenfosit fonksiyonlarında ve NK hücre sayı ve fonksiyonlarında bozukluklar gösterilmiştir. Serum Ig düzeyleri düşüktür ancak anneden geçen IgG nedeniyle ikinci olgumuzda olduğu gibi ilk 4-6 ay serumda IgG düzeyleri normal olabilir. Ayrıca her iki olgumuzda da henüz NK hücre sayılarında azalma gözlenmemiştir.

ADA gen üzerinde 70'den fazla mutasyon bildirilmiştir, mutasyona uğramış ADA allellerinin yaklaşık yarısı kişiye özel, heteroalleliktir ve tek bir ailede gözlenir [6]. Mutasyon için homozigotluk akraba evliliği ya da ortak bir coğrafi köken ile ilişkilidir. Bir çalışmada 50 hastada bakılan mutasyonlarda en yaygın olanları R211H (%11) and G216R (%13), daha nadir olanlar ise her biri %5-7 sıklığında L107P, R156H, A329V ve 955del5 mutasyonlarıdır [6]. Ebeveynlerinde akraba evliliği öyküsü olan her iki olgumuzda da nadir gözlenen homozygous Q246X (c.736C>T) nonsense mutasyon tespit edildi.

Hastalığın tedavisinde polietilenglikol (PEG)-ADA enzim yerine koyma, human lökosit antijen (HLA) uyumlu KİT ve ADA cDNA gen tedavisi esastır [7]. Her iki olguya da PEG-ADA başlandı, birinci olguya KİT yapıldı ancak KİT sonrası 2. Ayda, ikinci olgu ise KİT yapılamadan kaybedildi.

AKİY'lerin erken tanınması enfeksiyonların azaltılması, komplikasyonların önlenmesi, yaşam kalitesinin arttırılması, genetik danışmanlık ve yaşamın devamı için gereklidir [8]. Burada yenidoğan döneminde ağır enfeksiyon ve cilt renginde koyulaşma ile başvuran, kardeş ölümü ve aile öyküsü olan, yapılan incelemeler sonucu ADA eksikliği ve ADA geninde nadir görülen bir mutasyon saptanan AKİY'li iki kuzen olgu bu hastalığın oluşturduğu pediatrik acil duruma dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). J Clin Immunol 2014;34(4):393-7.
2. Turul T, Sanal Ö. İmmün yetersizlikler. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1(5):27-31.
3. Hershfield MS. Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency. Curr Opin Immunol 2003;15:571-7.
4. Valerio D, Duyvesteyn MG, Dekker BM, Weeda G, Berkvens TM, van der Voorn L et al. Adenosine deaminase: characterization and expression of a gene with a remarkable promoter. EMBO J 1985;4(2):437-43.
5. Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ: Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. Lancet 1972;2(7786):1067-9.
6. Hershfield MS, Mitchell BS. Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. In: Valle D, ed. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2585-625.
7. Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Daniels S, Toutain S, Hershfield MS. Adenosine deaminase deficiency: genotype-phenotype correlations based on expressed activity of 29 mutant alleles.Am J Hum Genet 1998;63(4):1049-59.
8. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. Blood 2013;122(23):3749-58.

How to cite this article:
Patıroğlu T, Güngör HE, Akar HH, Ünal E, Kurtoğlu S. Two Cases of Severe Combined Immunodeficiency Caused By Adenosine Deaminase Deficiency. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 4): 463-5.