

Otozomal Resesif SCID Ve Prenatal Tanı: Olgu Sunumu

Autosomal Recessive Type SCID and Prenatal Diagnosis: Case Report

Yrd.Doç.Dr. Hüseyin ONAY¹, Prof.Dr. Ferda ÖZKINAY^{1,2}, Doç.Dr.Özgür ÇOĞULU^{1,2}, Prof.Dr. Necil KÜTÜKÇÜLER³
Prof.Dr. Sermet SAĞOL⁴, Prof.Dr. Cihangir ÖZKINAY¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Genetik BD

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İmmünoloji BD

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Özet

Ciddi Kombine İmmün Yetmezlik [Severe Combined Immune Deficiency (SCID)] T lenfositlerde, B lenfositlerde ya da her iki lenfosit grubunda da eksikliğe bağlı gelişen tekrarlayıcı enfeksiyonlarla karakterize bir grup hastalıktır. Otuz iki yaşındaki anne adayı gebeliğinin 17. haftasında SCID riskli bir fetüse sahip olması nedeniyle bölümümüze başvurdu. Ailenin biri 5 aylık erkek, diğeri 3 aylık kız olana 2 çocuğu SCID nedeniyle ölmüştü. İleri gebelik haftası ve daha önce herhangi bir moleküler tetkik yapılmaması nedeniyle, prenatal tanı amaçlı olarak alternatif bir tanı yöntemi planlandı. Gebeliğin 20. haftasında gerçekleştirilen kordosentezde elde edilen fetal kanda T ve B lenfosit düzeyleri ölçüldü. Dolaşımda lenfosit olup olmadığını anlamak amacıyla lenfosit kültürü ve fetal karyotipleme yapıldı. İmmünolojik markırlarla yapılan fetal lenfosit dağılımı ve lenfosit kültürü sonucunda fetal karyotip elde edilmesi, fetüsün normal olarak değerlendirilebileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: SCID, Prenatal tanı, Genetik.

Abstract

Severe Combine Immune Deficiency (SCID), consists of group of genetic disorders characterized by recurrent infections due to deficiency in T cell, B cell or both lymphocyte groups. A 32-year old pregnant mother was referred to us at the 17th week of the gestation. The parents were first cousins. Two previous children (5-month old boy, 3-month old girl) of the family died from SCID. Because of the advanced gestational age and the absence of molecular analysis, an alternative diagnosis was planned for prenatal diagnosis. Cordocentesis was performed at the 20th week of gestation and T and B lymphocyte levels were assessed. Lymphocyte culture and fetal karyotype were performed in order to understand whether there were lymphocytes circulating. Regarding the lymphocytes distribution according to their immunological markers and the availability of fetal karyotype from lymphocyte culture, the fetus was considered to be normal.

Key Words: SCID, Prenatal diagnosis, Genetics.

Gaziantep Tıp Dergisi 2008, 14:47-49.

GİRİŞ

Ciddi Kombine İmmün Yetmezlik [Severe Combined Immune Deficiency (SCID)] T lenfositlerde, B lenfositlerde ya da her iki lenfosit grubunda da eksikliğe bağlı gelişen tekrarlayıcı enfeksiyonlarla karakterize bir grup hastalıktır (1,2). Hastalığın insidansı 30000-70000 canlı doğumda 1'dir (3). SCID'li çocuklar gelişme geriliği, tekrarlayan enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık gösterirler. Hastalığın mortalite ve morbidite oranları enfeksiyona bağlı gelişen akciğer, karaciğer gibi son organların hasarı ile artmaktadır (4).

Bu nedenle SCID pediatrik acillerden biri olarak tanımlanmaktadır (5). Hastalık tipik olarak, anneden gelen antikorların 3-6. aylarda kaybolmasından sonra başlar (6). Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) hastalığın tek kesin tedavisidir (7). KİT sırasında karşılaşılan ciddi problemler prenatal tanıyı zorunlu hale getirmektedir. Biz burada SCID riskine sahip bir fetüsteki prenatal tanı çalışmalarını sunuyoruz.

OLGU

32 yaşındaki anne adayı gebeliğinin 17. haftasında SCID riskli bir fetüse sahip olması nedeniyle Genetik Bilim Dalı'na başvurdu. Ailenin biri 5 aylık erkek, diğeri 3 aylık kız olana 2 çocuğu SCID nedeniyle ölmüştü. Ailenin ayrıca 3 tane sağlıklı çocuğu, bir tane de 1 yaşındayken SCID nedeniyle KİT uygulanmış 2 yaşında bir erkek çocuğu vardı. Hasta çocuğun KİT öncesi ve sonrası immünolojik test sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

✉ Yazışma Adresi:
Yrd.Doç.Dr. Hüseyin ONAY
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD
Adres: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 35100 Bornova / İZMİR
Tlf:0 232 390 39 62
Faks:0 232 390 39 71
E-posta: huseyin.onay@ege.edu.tr

Tablo 1. SCID' li kardeşin KİT öncesi ve sonrası immünolojik test sonuçları.

	KİT öncesi	KİT sonrası
CD3 (T cell)	%0	%45
CD19 (B cell)	%0	%3
CD4 (Helper T cell)	%0	%41
CD8 (Cytotoxic T cell)	%0	%23
HLA DR	%0	%32

Ebeveynler 1. derece kuzendi. Merkezimize başvuruncaya kadar ailede SCID ile ilgili herhangi bir moleküler çalışma yapılmamıştı. SCID' li çocuğun immünolojik markırları ve ebeveynlerin akrabalığı göz önünde bulundurularak otozomal resesif tip SCID düşünüldü. İleri gebelik haftası ve daha önce herhangi bir moleküler tetkik yapılmaması nedeniyle, prenatal tanı amaçlı olarak alternatif bir tanı yöntemi planlandı.

Gebeliğin 20. haftasında gerçekleştirilen kordosentezle elde edilen fetal kanda T ve B lenfosit düzeyleri ölçüldü. Dolaşımda lenfosit olup olmadığını anlamak amacıyla lenfosit kültürü ve fetal karyotipleme yapıldı. Maternal ve fetal kanın ayrımı amacıyla HLA tiplendirmesi yapıldı. Fetal kanda CD3 T hücresi %46, CD19 B hücresi %4, CD8 %20, NK hücresi %1, CD3+HLA DR %1 olarak saptandı. Fetal karyotip 46, XY olarak bulundu. HLA tiplendirmesi ile maternal kontaminasyon dışlandı. İmmünolojik markırlarla yapılan fetal lenfosit dağılımı ve lenfosit kültürü sonucunda fetal karyotip elde edilmesi, fetüsün normal olarak değerlendirilebileceğini gösterdi. Sonuç olarak aile sağlıklı bir erkek çocuk dünyaya getirdi.

TARTIŞMA

SCID; T, B lenfosit ve bazen NK hücrelerinde yetmezlikle karakterize bir grup hastalıktan oluşan ölümcül bir sendromdur (8,9). SCID'li çocuklar sıklıkla diare, pnömöni, otitis, sepsis ve kutanöz enfeksiyonlarla başvururlar. Fırsatçı mikroorganizmalarla meydana gelen enfeksiyonlar hastalığa bağlı ölümlerin ana nedenini oluşturur (10). Hastalık tipik olarak anne kaynaklı immünooglobülinlerin kaybolduğu 3-6. aylarda başlar (6). Bu grupta farklı kalıtım paternlerine sahip farklı hastalıklar bulunmaktadır. X'e bağlı SCID (SCIDX1) en yaygın görülen form olup ABD'de olguların %44' ünü oluşturur (11). SCID'in 6 tipinde ise otozomal kromozomlar üzerindeki mutasyona uğramış genler tanımlanmıştır. Adenosine deaminase (ADA) yetmezliği, Janus kinase 3 (Jak3) yetmezliği, IL-7 reseptör a a zincir (IL-7Ra μ) yetmezliği, recombina se-activating gene (RAG1-RAG2) yetmezliği, Artemis yetmezliği ve CD 45 yetmezliği (10).

X' e bağlı SCID Xp13'e haritalanmıştır (12) ve ardından IL2RG geni tanımlanmıştır. Bu gen IL-2 ve diğer bazı sitokinler (IL-4, IL-7, IL-9, IL-15) için kullanılan reseptörlerin common a μ c zincirini kodlar. X' e bağlı SCID' in mutasyonel tanısı mümkündür (13). IL2RG geni 8 ekzondan oluşur ve mutasyonlar tüm ekzonlara yayılmıştır (10).

Gendeki mutasyonlar sonucunda dolaşımda T lenfosit ve NK hücreleri gözlenmezken, B lenfosit sayısı normaldir (14).

SCID' li olguların %16' sı otozomal resesif olarak kalıtılan ADA yetmezliğine bağlıdır. ADA' ı kodlayan gen 10q13 üzerinde lokalizedir. ADA geni 12 ekzondan oluşur. ADA yetmezliği olan hastalarda düşük B ve T lenfosit düzeyleri gözlenir (15). ADA yetmezliği olan infantlarda lenfosit sayısı SCID' in diğer tiplerine oranla daha azdır (10). ADA-SCID' in tanısı eritrosit ADA aktivitesinin ya da dATP konsantrasyonunun ölçülmesi ile güvenilir olarak konulabilir. Pürin Nükleozid Fosforilaz (Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP)) yetmezliği pürin metabolizması ile ilgili nadir bir hastalıktır. Tanısı enzim aktivitesinin veya hücre içi dGTP konsantrasyonunun ölçülmesi ile konulabilir (16). Januse Kinase 3 (JAK3) gen mutasyonları otozomal resesif olarak kalıtılan SCID' e neden olur. Hastalıktaki lenfosit sayısı, artmış B lenfosit, azalmış T lenfosit ve NK hücre düzeyleri ile karakterize olan X' e bağlı SCID' e benzerlik gösterir. Çünkü JAK3, common a μ zinciri taşıyan sitokin reseptörleri için ana sinyal ileticisidir (10,17). Yaklaşık olarak tüm SCID' lerin %6' sı JAK3 genindeki mutasyonlara bağlı oluşur (10). JAK3 eksikliğine bağlı SCID' in prenatal tanısı günümüzde mümkündür (7). IL-7Ra μ yetmezliği de otozomal resesif SCID' e neden olur. IL-7 reseptörünün 2 alt ünitesi vardır: IL-7Ra μ ve a μ c. IL-7, T lenfosit farklılaşmasının erken basamaklarında önemli bir rol oynar (15). IL-7Ra μ yetmezliği bulunan hatsalar, T lenfosit fonksiyonlarında derin bir eksiklik gösterirken, B lenfosit ve NK hücre fonksiyonları normaldir. Bütün SCID olgularının %10'unu IL-7Ra μ yetmezlikli SCID' ler oluşturur. Prenatal tanı mutasyon analizi ile mümkündür. Rekombinaz Aktive edici Gen (Recombinase Activating Gene (RAG1 ve RAG2)) mutasyonları otozomal resesif geçişli SCID' e neden olur.

Hastalarda B ve T lenfosit saptanmazken dolaşımda esas olarak NK hücreleri vardır (18). Omenn sendromlu hastalarda da RAG1 ve RAG2 genlerinde mutasyon saptanmıştır. 11p13'e haritalanmış olan genler T ve B lenfosit hücrelerindeki antijen reseptör genlerinin somatik düzenlenmesinde görevli olan proteinleri kodlar (19). RAG yetmezliği tüm SCID' li olguların %3' ünü oluşturur. Bütün SCID olgularının yaklaşık %10-15'inde etiyoloji bilinmemektedir (10). Prenatal tanı uygulamaları etkilenmiş bireylerin doğmasını engelleyebilir. Bilinen bir etiyolojik nedene bağlı SCID' lerin büyük oranda moleküler temelli prenatal tanısı mümkündür. Bizim olgumuzda ana problem ileri gebelik haftası ve daha önce ailede hastalığın moleküler temellerinin araştırılmamasıydı. Pedigri analizi ile X'e bağlı SCID dışlandı fakat geriye araştırılması gereken birçok otozomal resesif SCID tipi kaldı. Bu nedenle kısıtlı zaman zarfında uygulanabilecek alternatif bir prenatal tanı yöntemi kullandık.

Gebeliğin 20. haftasında kordosentez ile elde edilen fetal kanda bakılan immünolojik markırlar SCID hastası olan kardeşinki ile karşılaştırıldı. Aynı zamanda fetal karyotipleme yapıldı.

Lenfosit kültüründen sonucu edilen fetal karyotip bize indirekt olarak dolaşımda lenfositlerin bulunduğunu gösterdi. Maternal kontaminasyon önemli bir problemdi ve yapılan HLA tiplendirmesi ile kontaminasyon dışlandı.

Sonuç olarak SCID'li ailelerde prenatal tanı, prognozun kötü olması ve tek tedavi yöntemi olan KİT' te karşılaşılan zorluklar nedeniyle önemlidir. Kesin olarak mutasyonun bulunduğu durumlarda DNA analiz teknikleri ile tanı konulabilir. Fakat moleküler etiyojinin bilinmediği olgularda prenatal tanı zordur. Bu olgu etiyojinin bilinmeyen SCID olgularında prenatal tanı yapılabilmesi amacıyla uygulanan alternatif metotlara bir örnek olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Fischer A. Primary T-cell immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol.* 1993;5:569-578.
2. Weinberg K, Parkman R. Severe combined immunodeficiency. *Engl J Med.* 1990;322:1718-1723.
3. Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol.* 1988;8:479-485.
4. Fischer A, Landais P, Friedrich W, Morgan G, Gerritsen B, Fasth A, et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet.* 1990;336:850-854.
5. Rosen FS. Severe combined immunodeficiency: a pediatric emergency. *J Pediatr.* 1997;130:345-346.
6. Gaspar HB, Gilmour KC, Jones AM. Severe combined immunodeficiency-molecular pathogenesis and diagnosis. *Arch Dis Child.* 2001; 84:169-173.
7. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert ML, Williams LW, Harville TO, et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr.* 1997;130:378-387.
8. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol.* 1999;118:1-28.
9. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med.* 2000;343:1313-1324.
10. Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:747-757.
11. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1999;340:508-516.
12. Puck JM, Conley ME, Bailey LC. Refinement of linkage of human severe combined immunodeficiency (SCIDX1) to polymorphic markers in Xq13. *Am J Hum Genet.* 1993;53:176-184.
13. Puck JM, Middleton L, Pepper AE. Carrier and prenatal diagnosis of X-linked severe combined immunodeficiency: mutation detection methods and utilization. *Hum Genet.* 1997;99:628-633.
14. White H, Thrasher A, Veys P. Intrinsic defects of B cell function in X-linked severe combined immunodeficiency. *Eur J Immunol.* 2000;30:732-737.
15. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol.* 2000;122:143-149.
16. Tam DA Jr, Leshner RT. Stroke in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Pediatr Neurol.* 1995;12:146-148.
17. Schumacher RF, Mella P, Lalatta F, Fiorini M, Giliani S, Villa A, et al. Prenatal diagnosis of JAK3 deficient SCID. *Prenat Diagn.* 1999;19:653-656.
18. Schwarz K, Gauss GH, Ludwig L, Pannicke U, Li Z, Lindner D, et al. RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science.* 1996;274:97-99.
19. Corneo B, Moshous D, Gungor T, Wulffraat N, Philippet P, Le 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;97:2772-2776.