

Ciężki złożony niedobór odporności z powodu niedoboru DCLRE1C

Kod Orpha: 275 Kod OMIM: 602450

Opis choroby *

Definicja

Severe combined immunodeficiency (SCID) due to DCLRE1C deficiency is a type of SCID (see this term) characterized by severe and recurrent infections, diarrhea, failure to thrive, and cell sensitivity to ionizing radiation.

Dane

Klasyfikacja

Choroba

Synonimy

SCID due to ARTEMIS deficiency
SCID, typ atabaskański
SCID, typ atapaskański
SCID z powodu niedoboru ARTEMIS
SCID z powodu niedoboru DCLRE1C
Ciężki złożony niedobór odporności, typ atabaskański
Ciężki złożony niedobór odporności, typ atapaskański
Ciężki złożony niedobór odporności z powodu niedoboru ARTEMIS
SCID due to DCLRE1C deficiency
SCID, Athabaskan type
SCID, Athabaskan type
Severe combined immunodeficiency due to ARTEMIS deficiency
Severe combined immunodeficiency, Athabaskan type
Severe combined immunodeficiency, Athabaskan type

Kod ORPHA

275

Kod OMIM

602450

Kod ICD10

D81.1

Kod ICD11

4A01.10

[*Źródło](#)

orphanet

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Ciężki złożony niedobór odporności związany z niedoborem DLCRE1C (ang. Severe combined immunodeficiency – SCID due to DLCRE1C deficiency)

Synonimy: SCID związany z niedoborem ARTEMIS ; SCID związany z niedoborem DCLRE1C; SCID, typ atabaskański

OMIM: 602 450

ORPHA kod: 275

ICD-10: D81.1

Definicja choroby

Ciężki złożony niedobór odporności ze zwiększoną wrażliwością komórkową na promieniowanie jonizujące, co wiąże się z zaburzeniami naprawy DNA, a w konsekwencji zwiększoną tendencją do nowotworzenia.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Proces rekombinacji V(D)J łączy po jednym genie V, (D) i J i jest inicjowany przez geny aktywujące rekombinację RAG1 i RAG2. Białka RAG1 i RAG2 łączą się w heterotetramer, który wiąże DNA i wprowadza dwuniciowe pęknięcie na styku RSS i flankującego segmentu kodującego. Po rozszczepieniu końce kodujące są zamykane przez strukturę o budowie spinki do włosów, która jest następnie otwierana przez białko ARTEMIS. Artemis należy do nadrodziny metalo-beta-laktamaz.

Mutacji hipomorficzne (z zachowaną częściową funkcją białka) predysponują do nowotworów limfoidalnych i silnie sugerują, że Artemis pełni ważną funkcję w utrzymywaniu stabilności genomu i może być uważany za opiekuna genomu. Choroba dziedziczona jest autosomalnie recesywnie.

Epidemiologia

Rozpowszechnienie w populacji ogólnej jest nieznane, ale choroba występuje bardzo rzadko. SCID z radiowrażliwością (RS-SCID) występuje z wysoką częstością wśród rdzennych Indian amerykańskich mówiących językiem Athabascan (1 na 2000 żywych urodzeń wśród Indian Navajo).

Opis kliniczny

W zależności od wpływu mutacji na funkcję Artemis, u pacjentów może występować szerokie spektrum objawów klinicznych, w tym zespół Omenna. U pacjentów występują klasyczne cechy ciężkiego złożonego niedoboru odporności takie jak opóźnienie rozwoju, ciężkie

infekcje, w tym infekcje wrodzone (zapalenie płuc, posocznica), infekcje przewodu pokarmowego, nawracające lub uporczywe pleśniawki i przewlekła biegunka. Ponadto, pacjenci stanowią podgrupę tak zwanych "wrażliwych na promieniowanie" pacjentów SCID lub RS-SCID (Radio Sensitive – SCID). Oznacza to, że chorzy mają zwiększoną wrażliwość komórkową na promieniowanie jonizujące. Wynikające z tej cechy zaburzenie naprawy DNA wiązało się w rzadkich przypadkach z występowaniem chłoniaków z komórek B. Z chorobą tą związana jest również choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi po transfuzji matczynej płodowej. Wyniki badań immunologicznych obejmują brak limfocytów T i B z prawidłową liczbą komórek NK, brak immunoglobulin. Stosowanie środków alkilujących niesie ze sobą ryzyko znacznej długoterminowej toksyczności, w tym słabego wzrostu, tubulopatii nerkowej, późnych skutków endokrynologicznych i nieprawidłowości w uzębieniu. Obraz kliniczny i immunofenotypowanie pacjentów z RS-SCID jest nie do odróżnienia od SCID z niedoborem RAG1/2, z wyjątkiem zwiększonej wrażliwości na promieniowanie fibroblastów i komórek szpiku kostnego in vitro. Jednak charakterystyczną cechą kliniczną Athabascan SCID jest częste występowanie owrzodzeń na błonie śluzowej jamy ustnej lub narządów płciowych, zgłaszane u 12 z 18 niemowląt.

Diagnostyka

Podstawowa diagnostyka przy podejrzeniu SCID obejmuje wykonanie panelu genów powodujących SCID metodą NGS.

Gen kodujący RS-SCID znajduje się na ramieniu krótkim ludzkiego chromosomu 10 .

Klonowanie pozycyjne pozwoliło na identyfikację Artemis, genu odpowiedzialnego za RS-SCID. DCLRE1C składa się z 14 eksonów, ulega wszechobecnej ekspresji i koduje białko o masie 78 kDa o homologii do beta-laktamazy. Ponad 90 mutacji genu znajduje się w bazie danych HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), z których 38 to mutacje typu missense/nonsense zlokalizowane głównie w domenie beta-laktamazy (ekson 1e13). Locus DCLRE1C jest również wysoce podatny na duże delecje genomowe obejmujące kilka eksonów, z 25 przypadkami wymienionymi w bazie mutacji HGMD. Stanowi to wyzwanie dla diagnostyki molekularnej pacjentów będących heterozygotami złożonymi. Jednym ze sposobów obejścia tego problemu jest zastosowanie multipleksowej amplifikacji sondy zależnej od ligacji (MLPA).

Leczenie

Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

Szczepienia ochronne

Żywe szczepionki przeciwwskazane, szczepienia zabite – nieskuteczne. Immunizacja czynna dopiero po przeszczepieniu szpiku, po rekonstrukcji immunologicznej w zakresie odporności humoralnej zgodnie z zasadami obowiązującymi u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Zalecenia szczególne

Ochrona przed promieniowaniem rentgenowskim, jonizującym. Unikanie leków alkilujących. Konieczność poradnictwa rodzinnego.

Rokowanie

Co do życia – zależne od przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Większość pacjentów z Artemis po HSCT deklaruje obniżenie jakości życia w porównaniu z rówieśnikami i wymaga stałej opieki medycznej jeszcze 10 lat po przeszczepieniu.

Ulotki dla pacjenta

Materiały na stronie Stowarzyszenia na Rzecz Osób z Niedoborami Odporności Immunoprotect

Organizacje pacjenckie

International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) www.ipopi.org
Stowarzyszenie na Rzecz Osób z Niedoborami Odporności Immunoprotect
www.immunoprotect.pl

Ważne strony internetowe

www.orpha.net
www.ncbi.nlm.nih.gov
www.omim.org

Ośrodki eksperckie

Poradnie Genetyczne

Ośrodki eksperckie chorób rzadkich, obejmujące swoją opieką chorych z wrodzonymi błędami odporności

Autor/autorzy opisu Joanna Renke, Gdańsk Uniwersytet Medyczny, ul. Skłodowskiej – Curie 2A, 80-211 Gdańsk, **Data opisu** 9.06.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.

Orphanet - internetowa baza danych dotyczących rzadkich chorób i sierochych leków. ©INSERM 1999 - Dostępna na stronie www.orphanet.pl