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 matczyno-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, tubolopatii 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-laktamaz. 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.

Ochrona przed promieniowaniem rengenowskim, 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.

Materiały na stronie Stowarzyszenia na Rzecz Osób z Niedoborami Odporności Immunoprotect

Organizacje pacjenckie

International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)

https://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

np. oddziały gastroenterologii, oddziały pulmonologii dziecięcej, poradnie zdrowia psychicznego i poradnie ortopedii,

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 dentysty (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.