

TEŠKA KOMBINIRANA IMUNODEFICIJENCIJA

SRĐAN PAŠIĆ*

Teška kombinirana imunodeficijencija (SCID) i njena varijanta, Omennov sindrom (OS) su heterogena grupa monogenetskih oboljenja koja nastaju uslijed poremećaja diferencijacije T limfocita sa pojavom infekcija u prvim mjesecima života. Od siječnja 1986. do prosinca 2005. godine u našoj ustanovi dijagnosticirano je 16 bolesnika (13 SCID, 3 OS) na osnovu anamneze, kliničke slike, limfopenije (osim kod OS), imunološkim ispitivanjem i genetskim analizama. Srednji uzrast pojave prvih infekcija je bio drugi mjesec života. Sedam bolesnika (43%) imalo je pozitivnu obiteljsku anamnezu za SCID. Kod petoro muške dojenčadi utvrđen je fenotip T-B+NK-SCID (4 X-vezano nasljeđivanje, 3/4 mutacije gama lanca interleukin-2 receptora, 1 Janus-kinaza-3 deficijencija). Drugih 7 bolesnika (43%) imalo je mutacije rekombinantnih gena (RAG1): 3 T-B-NK+SCID fenotip, 3 OS i 1 T+B+NK+SCID. Kod 4 preostala bolesnika, dva su imala nepoznat fenotip SCID, a drugo dvoje SCID sa CD8 limfopenijom i T-B+NK+SCID. Transplantacija matičnih stanica hematopoeze (TMSH) pokušana je kod 7 bolesnika i 4 je preživjelo, a 3 su umrle. Devet bolesnika je umrlo između 2 dana i 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze bez TMSH. Pravovremena dijagnoza, prije pojave teških infekcija, omogućava TMSH i trajno izlječenje. Edukacija pedijatara, uključujući i rizik primjene živih cjepiva i neozračenih krvnih produkata, može poboljšati prognozu SCID.

Deskriptori: IMUNODEFICIJENCIJA, OMENNOV SINDROM, T-LIMFOCITI

UVOD

Teška kombinirana imunodeficijencija (engl. severe combined immunodeficiency; skr. SCID) i njena varijanta Omennov sindrom (OS) su grupa rijetkih, urođenih monogenetskih bolesti s poremećajem diferencijacije T limfocita (1). Glanzmann i suradnici su prvi opisali SCID pedesetih godina XX. stoljeća u Švicarskoj i dali bolesti naziv "*alimfocitoza*" (2). Ubrzo je opisan i drugi bolesnik u SAD (3). Dojenčad su pokazivala zastoj u napredovanju, oralnu kandidijazu, proljev i respiratorne infekcije sa smrtnim ishodom u prvoj godini života (2, 3). Bolest je nazvana i "*švicarskim tipom agamaglobulinemije*", a jedno dese-

tlječe kasnije utvrđeno je da nedostatak staničnog imuniteta predstavlja osnovni poremećaj (4-6).

Pedijatrijski imunolog John Soothill naziva bolest "*teška kombinirana imunodeficijencija*", u želji da naglasi kombinirani nedostatak staničnog i humoralnog imuniteta. Gatti i suradnici izveli su 1968. godine prvu uspješnu transplantaciju matičnih stanica hematopoeze (TMSH) u SCID (7). Omennov sindrom (OS) je prvi put opisan 1965. godine (8). OS se razlikuje od SCID ekspanzijom afunkcionalnih T limfocita koji infiltriraju različite organe i tkiva. Iz razloga što je smrtni ishod neminovan, obe bolesti predstavljaju apsolutnu indikaciju za pokušaj TMSH.

SCID je i heterogena grupa urođenih poremećaja imuniteta uslijed mutacija više različitih gena (9). Proteinski produkti ovih gena imaju značajnu funkciju u određenim fazama sazrijevanja T limfocita u timusu i B limfocita u koštanoj srži.

Zahvaljujući napretku imunologije i molekularne genetike definirano je više od deset različitih oblika SCID. Etiologija, patogeneza i klinička slika ovih poremećaja detaljno su objašnjeni u daljem tekstu. U pojedinim bolesnika genetski poremećaj još uvijek je nepoznat (9).

METODOLOGIJA

U našem radu prikazujemo kliničke i imunološke karakteristike, genetsku dijagnozu i prognozu kod 16 bolesnika sa SCID i OS ispitivanih i liječenih u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i djeteta Srbije "Dr Vukan Čupić" od siječnja 1986. godine do prosinca 2005. godine. *Dijagnoza SCID* kod naših bolesnika postavljena je na osnovu nalaza sniženih vrijednosti T limfocita, odnosno *limfopenije* (osim kod bolesnika sa OS) sa prethodnim isključenjem kongenitalnih infekcija (kongenitalne rubele, infekcije citomegalovirusom, HIV infekcije) i fenotipskih odlika sindroma DiGeorge. Kod pojedinih bolesnika definitivna dijagnoza postavljena je genetskom analizom.

*Pedijatrijska klinika
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i djeteta
Srbije "Dr Vukan Čupić"

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. Srđan Pašić, Sc. D.
Pedijatrijska klinika
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i djeteta
Srbije "Dr Vukan Čupić"
11070 Beograd, Radoja Dakića 8, Srbija
E-mail: pasics@ikomline.net

Fenotipska klasifikacija SCID je učinjena na osnovu imunoloških kriterija ispitivanjem subpopulacija limfocita metodom protočne (flow) citometrije: T-B+SCID sa odsustvom zrelih T limfocita i NK stanica (natural killer; stanice-prirodne ubojice) sa normalnim vrijednostima B limfocita; T-B-SCID sa odsutnim/ili značajno sniženim vrijednostima T i B limfocita uz normalne vrijednosti NK stanica; T-B+NK+SCID sa normalnim ili povišenim vrijednostima B limfocita i NK stanica; klinička i laboratorijska dijagnoza OS postavljena je na osnovu nalaza generaliziranog dermatitisa sa eritrodermijom, alopecije; povišenih vrijednosti cirkulirajućih T limfocita sa membranskim markerima koji ukazuju na aktivaciju (CD45RO, CD25, HLA-DR) i dokazom da su T limfociti porijeklom od bolesnika (autologni); deficit enzima adenozin deaminaze je definiran nalazom limfopenije uz sniženu ili odsutnu aktivnost ovog enzima; retikularna disgeneza je oblik SCID sa potpunim odsustvom limfoidne, mijeloidne ili eritroidne diferencijacije.

Molekularna dijagnoza SCID i OS

Kod muških bolesnika sa sumnjom na nasljeđivanje vezano za X-kromosom i fenotipom T-B+NK-SCID (X-SCID; pozitivna obiteljska anamneza o prethodno oboljelim muškim srodnicima od SCID ili ranim letalnim ishodom muških srodnika sa majčine strane uslijed infekcija) učinjena je mutacijska analiza gena koji kodira gama-lanac receptora interleukina-2 (IL2RG) (10).

Kod bolesnika sa obiteljskom anamnezom za autosomno-recesivno nasljeđivanje sa fenotipom T-B+SCID analizirani su geni JAK3 i IL-7RA; kod bolesnika sa fenotipom T-B-NK+SCID ili sa kliničkim odlikama OS, kao i bolesnika sa fenotipom T+B+NK+SCID analizirani su geni RAG-1/RAG-2 (11-14). Genetska analiza i sekvenciranje navedenih gena izvršeno je u Italiji (Istituto molecolare "A. Nocivelli", Spedali Civili, Brescia; Istituto per tecnologie biologiche avanzate, Segrate, Milano).

Prenatalna dijagnoza SCID i OS

Prenatalna dijagnostika je provedena u genetskom savjetovalištu Instituta u tri majke naših bolesnika kod kojih je prethodno utvrđena mutacija. Analizirana je DNK uzoraka fetusa iz biopsije korionskih resica (od 9. do 11. tjedna gestacije) ili kulture amniocita (od 16. do 18. tjedna gestacije). Sekvenciranje gena je izvršeno u dva prethodno navedena laboratorija. Rezultati su priopćeni obiteljima u genetskom savjetovalištu Instituta.

Imunološke analize

Koncentracije imunoglobulina (IgG, IgA, IgM) određivane su nefelometrijskom metodom. Koncentracija serumskog imunoglobulina (IgE) mjerena je ELISA metodom. Relativne i apsolutne vrijednosti T limfocita, B limfocita i NK stanica periferne krvi mjerene su metodom protočne (flow) citometrije s upotrebom monoklonskih antitijela (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD25, CD45-RA, CD45 RO, CD56, HLA-DR; Becton Dickinson, San Jose, USA). Kod bolesnika sa prisutnim T limfocitima u perifernoj krvi, analiziran je T-stanični receptor (TCR): membranski heterodimer sa alfa/beta lancem (TCR $\alpha\beta$ +) i gama/delta lancem (TCR $\gamma\delta$ +) . Kod OS analizirane su izoforme membranskog CD45 molekula T limfocita: CD45RA i CD45RO. Proliferativni odgovor limfocita na stimulaciju mitogenima (fitohemaglutinin, konkavalin A) odredivan je *in vitro* uz mjerenje inkorporacije radioaktivnog timidina (3H-timidin). Prisustvo (maternofetalni engraftment) majčinih limfocita analizirano je kariotipom limfocita periferne krvi, HLA tipizacijom i mikrosatelitskim DNK probama.

REZULTATI

Uzrast bolesnika i dijagnoza SCID

Srednji uzrast pojavljivanja prvih infekcija kod naših 14 bolesnika je bio 2. mjesec života (45 dan - 4. mjesec života). Dva bolesnika, sestra i brat, pokazali su kasnije prve simptome, poslije navršenih šest mjeseci. Srednji uzrast kada je po-

stavljena dijagnoza SCID kod naših bolesnika je 4. mjesec života sa prosječnih dva mjeseca zakašnjenja (najviše do 5,5 mjeseci) od pojave prvih infekcija do dijagnoze.

Kliničke manifestacije

Oportunističke infekcije, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) infekcija, Pneumocystis jiroveci (PJP), citomegalovirus (CMV) ili kandidijaza su uočene kod 15 (93%) bolesnika. Oralna kandidijaza (soor) je bila prva infekcija kod 10 bolesnika. Petnaest bolesnika cijepljeno je BCG cjeplivom, i 9 je manifestiralo BCG infekciju; 6 lokalni limfadenitis sa ulceracijom na mjestu cijepljenja, a 3 hematogenu diseminaciju u sistemske limfne žlijezde, pluća ili jetru. Respiratorne infekcije je imalo 12 (75%) bolesnika: 4 PJP, 3 CMV pneumoniju, 2 BCG pneumoniju u sklopu diseminirane infekcije, a 3 virusni bronhilitis ili pneumoniju. Četiri bolesnika je primilo transfuzije neozračenih krvnih derivata. Jedan bolesnik razvio je tešku epidermalnu nekrozu, hepatitis i proljev, odnosno GvHD, a tri bolesnika nisu imali kliničke simptome GvHD. Zastoj u napredovanju je imalo (62%) bolesnika. Hepatomegalija ili hepatosplenomegalija uočena je kod 8 (50%) bolesnika. Atopijski, seboreični dermatitis ili etitrodermija su nađeni kod 7 (43%) bolesnika, uključujući i 3 bolesnika sa OS. Kronični proljev imalo je 7 (43%) bolesnika, a otitis ili mastoiditis 6 (34%) bolesnika. Kod 3 (18%) bolesnika dokazana je bakterijska sepsa (*Pseudomonas spp.*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*), a dva bolesnika su imala kožne infekcije.

Laboratorijske analize

Ukupno 12 (75%) bolesnika je imalo limfopeniju (<2,900 mm³), a 3 bolesnika tešku limfopeniju (<1,000/mm³). Troje bolesnika sa OS su imali normalne ili povišene vrijednosti limfocita u perifernoj krvi uz eozinofiliju, kao i bolesnik sa T+B+NK+SCID. Serumske koncentracije IgG, IgA i IgM su bile značajno snižene kod svih bolesnika, a serumske koncentracije IgE bile su povišene isključivo kod bolesnika sa OS. Petero muške dojenčadi je imalo fenotip T-B+NK-

SCID. Bolesnici sa T-B-NK+SCID i OS su imali normalne vrijednosti NK stanica. Tri bolesnika sa OS su imali karakterističan fenotip sa povišenim apsolutnim vrijednostima T limfocita, normalnim NK stanicama i odsutnim B limfocitima. Kod ženskog dojenčeta utvrđen je T+B+SCID fenotip sa sniženim CD8+ limfocitima. Jedan bolesnik je imao normalne vrijednosti T i B limfocita sa TCR gama/delta heterodimerom (70%), a TCR alfa/beta limfociti su bili nemjerljivi. Kod jednog bolesnika utvrđen je T-B+NK+fenotip. Kod svih bolesnika proliferacija limfocita na stimulaciju mitogenima je bila odsutna ili značajno snižena. Mogućnost prisustva majčinih T limfocita isključena je kod 5 bolesnika (3 OS, 2 SCID).

Molekularna dijagnoza

Kod 3 bolesnika i njihovih majki, prenosilaca X-SCID iz dvije međusobno povezane obitelji definitivna dijagnoza postavljena je analizom IL2RG gena. Kod jednog bolesnika sa T-B+NK-SCID i njegovih roditelja dokazane su mutacije JAK3. Kod 7 bolesnika dokazane su mutacije RAG1 gena: 3 T-B-NK+SCID, 3 OS i 1 T+B+SCID.

Ishod

Ukupno 8 od 9 bolesnika umrlo je neposredno poslije dijagnoze SCID (od 2 do 60 dana), a jedan bolesnik preživio je 12 mjeseci. Uzroci smrtnog ishoda su bili PJP (2 bolesnika), BCG infekcija, CMV infekcija, virusna pneumonija i transfuzijski GvHD (1, 2). Kod preostalih 7 bolesnika pokušana je TMSH. Četiri bolesnika trajno je izliječeno, a 3 bolesnika je umrlo neposredno poslije pokušaja TMSH od prethodno stečenih infekcija.

Patohistološki i obdukcijski nalazi

Kod 3 bolesnika sa smrtnim ishodom na obdukciji utvrđena je hipoplazija timusa. U 2 bolesnika *post mortem* utvrđena je PJP, a kod jednog bolesnika (p4) generalizirana CMV infekcija sa nalazom tipičnih inkluzija u središnjem živčanom sustavu (SŽS), plućima i jetri.

Kod 3 bolesnika dokazana je BCG infekcija, kod dva u obdukcijskom nalazu, a kod jednog analizom uzoraka tkiva dobivenih biopsijom limfnih žlijezda i jetre, i specifičnim bojanjima na acido-alkohol rezistentne bacile metodom po Ziehl-Nielsenu i kulturom (Löwenstein).

Prenatalna dijagnoza SCID i OS

Kod 3 obitelji sa prethodno bolesnim djetetom i dokazanom genetskom mutacijom, u narednim trudnoćama, savjetovana je prenatalna dijagnoza. Kod dvije obitelji sa OS, analiza RAG1 gena pokazala je da su fetusi zdravi heterozigotni nosioci samo jednog mutiranog alela. Roditelji su odlučili da zadrže obje trudnoće iz kojih su rođena dva zdrava djeteta. U trećoj obitelji sa prethodnim djetetom oboljelim od SCID uslijed mutacije IL2RG gena sa nasljeđivanjem vezanim za X-kromosom (X-SCID) urađene su ukupno tri prenatalne dijagnoze. U prve dvije trudnoće utvrđeno je da je fetus nosi mutaciju i roditelji su donijeli odluku o prekidu trudnoće. U posljednjoj, trećoj trudnoći kod fetusa nije utvrđena mutacija IL2RG i rođeno je zdravo muško dijete.

DISKUSIJA

SCID i njegova varijanta OS su rijetke, ali i često neprepoznate primarne imunodeficijencije. U našoj ustanovi u periodu od 20 godina dijagnoza SCID i OS je postavljena kod 16 bolesnika. Incidencija SCID iznosi 1:50000 - 100:000 živorođene djece (9). U pojedinim europskim zemljama procijenjena je minimalna prevalencija SCID (klinički prepoznati slučajevi u odnosu na populaciju u riziku) koja je u Švicarskoj iznosila 2,-43:100000, u Norveškoj 0,89:100000 ili u Švedskoj 1,4:100000 živorođene djece (16-18).

Osnovna odlika dojenčadi sa SCID su ponavljane ili perzistentne infekcije (19, 20). Srednji uzrast pojave infekcija kod naših bolesnika je bio drugi mjesec života. Sumnja na SCID je postavljena na osnovu pojave oralne kandidijaze, BCG infekcije, pneumonije ili kroničnog proljeva. Također, PJP pneumonija je česta oportunistička infekcija u SCID (19).

Osnovna terapija PJP je trimetoprim-sulfametoksazol (visoka doza trimetoprima, 15 do 20 mg/kg/dan) ili alternativni lijekovi (pentamidin, kombinacija klindamicina i antimalarika). Respiratorni virusi su značajan čimbenik morbiditeta u SCID. Respiratorni sincijalni virus (RSV), virusi parainfluence I-III ili adenovirusi izazivaju perzistentni bronhilitis ili pneumoniju sa razvojem respiratorne insuficijencije (21). Etiološka dijagnoza virusnih infekcija postavlja se analizom nazofaringealnog sekreta ili bronhoalveolarnog lavata (imunofluorescencija, virusna kultura), a liječenje zasniiva na primjeni antivirusnih lijekova kao što su nebulirani ribavirin uz inhalacijske kortikosteroide (22).

Lokalizirana ili diseminirana BCG infekcija poslije imunizacije protiv tuberkuloze česta je komplikacija kod dojenčadi s odsutnim staničnim imunitetom (23). Nenapredovanje u tjelesnoj masi i pothranjenost je znak koji se pokazao kod 60% naših bolesnika. Hipotrofija je posljedica negativne energetske ravnoteže uslijed nedovoljnog dnevnog kalorijskog unosa i hiperkatabolizma uslijed kronične infekcije gastrointestinalnog trakta rotavirusom, CMV, adenovirusima ili enterovirusima (21, 24).

Oportunističke infekcije s herpesvirusima (CMV, Epstein-Barr virus, herpes simplex, varicella-zoster) su česte, bilo da se uoče u vrijeme postavljanja dijagnoze ili poslije TMSH (19). Primjena krvnih derivata ili koštane srži od CMV-pozitivnih davalaca predstavlja značajan rizik. Diseminacija CMV može dovesti do hepatitisa, proljeva, aplazije koštane srži ili korioretinisa, ili intersticijske pneumonije koja je značajan uzrok mortaliteta u SCID. Primjena antivirusnih lijekova kao što su ganciklovir, foskarnet ili cidofovir značajna je u liječenju CMV infekcije.

Bolesnici sa OS ispoljavaju teške, oportunističke infekcije i infekcije gram-negativnim bakterijama (8, 19). Dermatitis, alopecija, limfadenopatija ili organomegalija se ponekad uoče i kod bolesnika sa T-B-SCID ili T-B+SCID uslijed transplacentarnog prelaza majčinih limfocita. Ova "Omenovom sindromu - slična" klinička slika se razlikuje

od OS analizom porijekla bolesnikovih limfocita, što smo i dokazali kod naših bolesnika sa OS (15).

SCID odlikuje odsustvo limfnog tkiva (male i nerazvijene tonzile, nepalpabilne periferne limfne žlijezde). Na rendgenskom snimku pluća kod pojedinih bolesnika sa SCID sjena timusa u prednjem medijastinumu često je odsutna uslijed hipoplazije timusa. U seriji obdukcijских nalaza kod bolesnika sa SCID utvrđena je hipoplazija ili displazija timusa, kao i kod naših bolesnika sa smrtnim ishodom (26). Nasuprot tome, kod bolesnika sa OS prisutni su osip, limfadenopatija i hepatosplenomegalija.

Obiteljska anamneza je značajna za dijagnozu. U dojenčadi koja su u ranom uzrastu ispoljila infekcije, a imala su bliske srodnike umrle u ranom uzrastu od infekcija indicirano je ispitivanje imunite. Rano umiranje muške djece od infekcija ukazuje na X-SCID. Međutim, kod jedne trećine bolesnika sa oboljenjima sa X-recesivnim nasljeđivanjem bolest se pojavljuje u prvoj generaciji uslijed novonastalih mutacija (de novo mutacije ili germinalni mozaicizam), i shodno tome 30 do 50% bolesnika sa X-SCID ima negativnu obiteljsku anamnezu (27). Četvorica naših bolesnika sa X-SCID je imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu, ali su samo dva bolesnika ranije upućeni, prije nastanka infekcija. Dijagnoza SCID u ranom uzrastu je odlučujući čimbenik uspješnog liječenja. U studiji 45 bolesnika u Velikoj Britaniji, kod trećine bolesnika postavljena je dijagnoza neposredno po rođenju na osnovu pozitivne obiteljske anamneze (28). Prosječnih dva mjeseca zakašnjenja od pojave prvih infekcija do vremena dijagnoze kod naših bolesnika je slično rezultatu u seriji 117 francuskih bolesnika sa SCID (19).

Limfopenija je značajan laboratorijski znak za dijagnozu SCID. Nalaz relativne limfocitoze u krvnoj slici je normalan nalaz kod zdrave dojenčadi. U vrijeme dijagnoze kod naših 10 bolesnika apsolutne vrijednosti limfocita su bile ispod 3,000/mm³ (donja granica normalnih vrijednosti u uzrastu od 2 do 5 mjeseci života je 3,700/mm³; srednja vrijednost 5,900/mm³, raspon 3,700-13,400/mm³) (29). Nalaz perzistentne limfopenije, ako

je prisutan u nekoliko uzastopnih analiza kod dojenčeta sa infekcijama predstavlja apsolutnu indikaciju za ispitivanje. Kod 70% bolesnika u Velikoj Britaniji u prvoj krvnoj slici apsolutne vrijednosti limfocita su bile manje od 2,800/mm³, što ukazuje da se dijagnoza može postaviti znatno ranije ako se ispitivanje izvrši poslije prvog nalaza limfopenije (28). Pravovremena dijagnoza je značajna uslijed toga što je preživljavanje značajno bolje ako se TMSH pokuša prije pojave infekcija.

Serumske koncentracije imunoglobulina su značajno snižene u SCID. Koncentracija IgG nije uvijek značajno snižena uslijed pasivnog prelaska majčinog IgG kroz placentu, ali su serumske koncentracije IgM i IgA značajno snižene ili nemjerljive. Nalaz snižene koncentracije IgM doprinosi dijagnozi SCID. Kongenitalne infekcije koje svojom kliničkom slikom ponekad podsjećaju na SCID (npr. rubeola) imaju serumski IgM normalnih ili povišenih vrijednosti.

U našoj grupi je bilo 12 muških i 4 ženskih bolesnika, što indirektno ukazuje da je i u našoj sredini X-SCID najučestaliji oblik oboljenja. Kod 4 bolesnika sa X-SCID koji potiču iz dvije međusobno povezane obitelji dokazali smo mutacije IL2GR gena, a još jedan bolesnik imao je pozitivnu obiteljsku anamnezu za X-SCID. U studiji 117 bolesnika u Francuskoj, 43% je imalo T-B+SCID, a 28% bolesnika imalo je pozitivnu za X-SCID (19).

U grupi od 108 američkih bolesnika 45% je imalo X-SCID (20). X-SCID nastaje uslijed mutacija gena za gama-lanac receptora za interleukin-2 (IL-2R). IL-2 je citokin sa značajnom ulogom u homeostazi T limfocita, a gama-lanac je zajednički i za druge citokinske receptore kao što su IL-7R, IL-13R i IL-15R. Fenotip T-B+SCID sa autosomno-recesivnim nasljeđivanjem nastaje uslijed mutacija JAK3 gena, koji kodira Januskinazu-3, enzim čija je funkcija prenos signala poslije aktivacije IL-2R (30). Kod jednog našeg bolesnika dokazana je mutacija JAK3 gena, što je u skladu sa literaturnim podacima za JAK deficijenciju, koja se nalazi kod 5 do 10% svih bolesnika (9).

Značajan broj bolesnika sa autosomno-recesivnim nasljeđivanjem (20-30% svih bolesnika) ima fenotip T-B-SCID sa normalnim vrijednostima NK stanica. U ovoj grupi najčešći uzrok su mutacije RAG1 ili RAG2 gena. Uslijed potpunog odsustva rekombinantne aktivnosti, izostaje rearanžman konstantnih i varijabilnih regija lanaca koji formiraju T i B-stanični receptor u ranoj diferencijaciji timocita.

OS odlikuje rana pojava generaliziranog dermatitisa ili eritrodermije, hepatosplenomegalije, limfadenopatije i limfocitoza. Mutacije RAG gena dovode do nastanka OS (14). Hipomorfne mutacije, sa djelomično očuvanom funkcijom u OS omogućavaju oligoklonalnu proliferaciju afunkcionalnih T limfocita. Kod ukupno 7 (43%) naših bolesnika dokazane su mutacije RAG1 gena, koje su značajan uzrok SCID i OS (31). U naših bolesnika nisu utvrđeni ADA deficijencija (relativna učestalost 10 do 20%) i deficijencija IL-7RA čija se učestalost procjenjuje na 5%.

U posljednjih nekoliko godina otkriveni su novi genetski uzroci SCID. Kod radiosenzitivnog oblika T-B-SCID otkrivene su mutacije DCLRE1C gena koji kodira ARTEMIS, protein značajan u procesu reparacije DNK poslije djelovanja ionizirajućeg zračenja (32). Riječko, bolesnici sa mutacijama ARTEMIS ili IL-7RA mogu imati simptome slične OS (33, 34). Mutacije gena CD3δ, CD3ε i CD3ζ, komponenti CD3 membranskog kompleksa, ko-receptora TCR su novootkriveni uzrok SCID, a odsustvo CD3 kompleksa dovodi do bloka u sazrijevanju timocita (35-37). Također, pojedine mutacije LIG4 gena koji kodira enzim DNK ligazu IV su uzrok SCID, iako su prvobitno utvrđene kod sindroma kromosomske nestabilnosti sa mikrocefalijom, malformacijama, psihomotorom retardacijom, pancitopenijom i umjerenom imunodeficijencijom (38, 39).

ZAKLJUČAK

U cilju ranijeg prepoznavanja SCID neophodna je kontinuirana edukacija pedijataru sa ukazivanjem značaja precizne *obiteljske anamneze* kod sumnje na prirodne bolesti, kao i na značaj nala-

za *limfopenije* i kliničkih odlika SCID u vidu *rane pojave infekcija*. U slučaju sumnje na SCID neophodno je imunološko ispitivanje u pedijatrijskoj ustanovi tercijarnog stupnja. U današnje vrijeme precizna genetska dijagnoza može biti postavljena kod većine ovih bolesnika, što omogućuje prenatalnu dijagnozu i zdravo potomstvo obiteljima sa prethodno oboljelom djecom (40). Ako bolesnik ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za SCID ili postoji podatak o ranom mortalitetu bliskih srodnika od infekcija, primjena atenuiranih cjepiva (BCG u rodilištu, oralni oblik poliocjepiva) je apsolutno kontraindiciran. Također, ako se sumnja na SCID primjena neozračenih jedinica krvi ili krvnih derivata je apsolutno kontraindicirana. Dijagnoza SCID prije pojave teških infekcija omogućuje veću šansu za uspjeh TMSH i preživljavanje (41). SCID je *hitno stanje u pedijatriji*, a pravovremena dijagnoza je značajna za izlječenje i dobru dugoročnu prognozu (42).

LITERATURA

- Chapel H, Geha R, Rosen F. Primary immunodeficiency disease: an update. Clin Exp Immunol 2003; 132: 9-15.
- Glanzmann E, Riniker P. Essentielle lymphocytopenie: Ein neues Krankheitsbild aus Sualingpathologie. Ann Pediatr 1950; 174: 1-5.
- Donohue WL. A lymphocytosis. Pediatrics 1953; 11: 129-38.
- Tobler R, Cottier H. Familiäre Lymphopenie mit Agammaglobulinämie und schwerer Moniliasis: die "essentielle Agammaglobulinämie". Helv Pediatr Acta 1958; 13: 313-38.
- Hitig WH, Biro Z, Bosch H, Huser HJ. Agammaglobulinämie und A lymphocytose mit Schwund der lymphatischen Gewebes. Helv Pediatr Acta 1958; 13: 51-85.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgewood RJP. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 1995; 333: 431-40.
- Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution for sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 1968; 2: 1366-69.
- Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. N Engl J Med 1965; 273: 427-32.
- Fischer A. Have we seen the last variant of severe combined immunodeficiency? N Engl J Med 2003; 349: 1789-92.

- Noguchi M, Yi H, Rossenblatt HM. Interleukin-2 receptor γ chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency. Cell 1993; 73: 147-57.
- Macchi P, Villa A, Giliani S et al. Mutations in JAK-3 gene in patients with autosomal severe combined immunodeficiency. Nature 1995; 337: 65-8.
- Puel A, Ziegler SF, Buckley RH, Leonard WJ. Defective IL-7R expression in T(-)B(+) NK(+) severe combined immunodeficiency. Nature Genet 1998; 20: 394-7.
- Schwarz K, Gauss GH, Ludwig L et al. RAG mutations in human B-cell negative SCID. Science 1996; 274: 97-9.
- Villa A, Santagata S, Bozzi F et al. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. Cell 1998; 93: 885-96.
- Muller SM, Ege M, Pottharst A, Schulz AS, Schwarz K, Friedrich W. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. Blood 2001; 98: 1847-51.
- Ryser O, Morell A, Hitig WH. Primary immunodeficiency in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. J Clin Immunol 1988; 8: 479-88.
- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. J Clin Immunol 2000; 20: 477-85.
- Fasth A. Immunodeficiency in children in Sweden (1974-83). J Clin Immunol 1982; 2: 86-92.
- Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. J Pediatr 1993; 123: 564-72.
- Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. J Pediatr 1997; 130: 378-87.
- Jarvis WR, Middleton PJ, Gelfand EW. Significance of viral infections in severe combined immunodeficiency. Pediatr Inf Dis J 1983; 2: 187-92.
- Crooks BN, Taylor CE, Turner AJ et al. Respiratory viral infections in primary immune deficiencies: significance and relevance to clinical outcome in a single BMT unit. Bone Marrow Transplant. 2000; 26: 1097-102.
- Gonzales B, Moreno S, Burdach R et al. Clinical presentation of BCG infection in patients with immunodeficiency syndromes. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 201-6.
- Gilger MA, Matson DO, Conner ME et al. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. J Pediatr 1992; 120: 912-17.

- Wasserman R, August CS, Plotkin S. Viral infections in pediatric bone marrow transplant patients. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 109-15.
- Gosseye S, Diebold N, Griscelli C, Nezelof C. Severe combined immunodeficiency: a pathological analysis of 26 cases. Clin Immunol Immunopathol 1983; 29: 58-77.
- Puck J, Pepper A, Henthorn P et al. Mutation analysis of IL2RG in human X-linked severe combined immunodeficiency. Blood 1997; 89: 1968-77.
- Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency. Arch Dis Child 1994; 70: 260-63.
- Commans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. J Pediatr 1997; 130: 388-93.
- Notarangelo LD, Villa A, Candotti F et al. Severe combined immunodeficiency due to defects of the JAK3 tyrosine kinase. In Fasth A, Bjorkander J, eds. Progress in Immunodeficiency VI. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 1996; 61-9.
- Notarangelo LD, Villa A, Schwartz K. RAG and RAG defects. Curr Opin Immunol 1999; 11: 435-42.
- Moshous D, Callebaut I, de Chassevall R et al. Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immunodeficiency. Cell 2001; 105: 177-86.
- Ege M, Yunmei M, Manfas B et al. Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. Blood 2005; 105: 4179-86.
- Giliani S, Bonfim C, de Saint Basile G et al. Omenn syndrome in an infant with IL7RA gene mutation. J Pediatr 2006; 148: 272-4.
- Dadi HK, Simon AJ, Roifman CM. Effect of CD3δ deficiency on maturation of alpha/beta and gamma/delta T cell lineages in severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2003; 349: 1821-8.
- de Saint Basile G, Geissmann F, Flori E et al. Severe combined immunodeficiency caused by deficiency in the delta and epsilon subunit of CD3. J Clin Invest 2004; 114: 1512-7.
- Rieux-Laucat F, Hivroz C, Limm A et al. Inherited and somatic CD3ζ mutations in a patient with T-cell deficiency. N Engl J Med 2006; 354: 1913-21.
- van der Burg M, van Veelen LR, Verkaik NS et al. A new type of radiosensitive T-B-NK+ SCID caused by a LIG4 mutation. J Clin Invest 2006; 116: 137-45.
- O'Driscoll M, Gennery AR, Seidel J, Cancamon P, Jeggo P. An overview of three new disorders associated with genetic instability: LIG4 syndrome, RS-SCID and ATR-Seckel syndrome. DNA repair (Amst.) 2004; 3: 1227-35.

40. Villa A, Bozzi F, Sobacchi C et al. Prenatal diagnosis of Rag-deficient Omenn syndrome. *Prenatal Diagn* 2000; 20: 56-9.
41. Abinun M, Lilić D, Kukić Z, Popović Lj, Makić D, Malešević M. Alogena transplantacija kostne srži u odojceta sa teškom kombinovanom imunodeficijencijom. VIII Jugoslovenski Simpozijum dečje hematologije, imunologije i onkologije. Bilten za hematologiju i transfuziologiju 1991; 19: 25.
42. Rosen FS. Severe combined immunodeficiency: a pediatric emergency. *J Pediatr* 1997; 130: 345-6.

Summary

SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY

S. Pašić

Severe combined immunodeficiency (SCID) and variant Omenn syndrome (OS) represent heterogenous group of monogenic disorders characterized with a defect in differentiation of T lymphocytes and susceptibility to infections since birth. Between January, 1986 and December, 2005 a total of 16 patients (13 SCID, 3 OS) were diagnosed in our institution with the use of anamnestic data, clinical findings, lymphopenia (except for OS) and immunological investigations, as well as, genetic analysis. The median age at the onset of the first infection was the 2nd month of life. Seven (43%) patients had positive family history for SCID. Five male infants had T-B+NK-SCID phenotype (4 X-linked inheritance, 3/4 mutation of interleukin-2 gamma-chain receptor gene, 1 Janus-kinase-3 deficiency). Among another 7 (43%) patients with recombinase-activating 1 (RAG1) gene mutations 3 had T-B-NK+SCID, 3 OS and one T+B+NK+SCID, respectively. In the remaining 4 patients, 2 had unknown SCID phenotype, 1 SCID with CD8 lymphopenia and 1 T-B+NK+SCID. Seven patients underwent hematopoietic stem cell transplant (HSCT) and 4 survived while other 3 died. Another 9 patients died between 2 days and 12 months after diagnosis without HSCT. An early diagnosis of SCID, before onset of severe infections, offers possibility for HSCT and definite cure. Education of primary-care pediatricians, including awareness of the risk using attenuated vaccines and non-irradiated blood products, may improve prognosis of SCID.

Descriptors: IMMUNODEFICIENCY, OMENN SYNDROME, T-LYMPHOCYTES