

Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) bei Störung des Folatstoffwechsels

Volker Wahn, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Sektion Infektionsimmunologie

Für den schweren kombinierten Immundefekt (SCID) sind eine Vielzahl genetischer Ursachen identifiziert worden. Kurativ ist in der Regel allein eine Stammzelltransplantation. Im aktuellen Beitrag soll auf zwei Defekte hingewiesen werden, die sich präsentieren wie ein SCID, die aber mit einfacher Vitaminsubstitution erfolgreich behandelt werden können.

Homozygote Mutation im PCFT-Gen

Borzutzky et al. (2009) beschrieben den ersten dieser differenzialdiagnostisch äußerst wichtigen Defekte. Das betroffene vier Monate alte Mädchen hatte eine typische SCID-Symptomatik mit *Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie, systemischer CMV-Infektion, Gedeihstörung und erstaunlicherweise normozytärer Anämie. Humorale und T-zelluläre spezifische Immunreaktionen fehlten, die Anzahl der naiven T-Zellen und der sogenannten recent thymic emigrants war normal. Diese beiden letzteren Befunde sprachen gegen einen klassischen SCID, so dass weitere genetische Analysen durchgeführt wurden.

Es fand sich eine homozygote Mutation im PCFT-Gen, das für den Protonengekoppelten Folat-Transporter im Darm kodiert (s. dazu Abb. 1). Nach parenteraler Substitution von Folsäure konnte

eine vollständige klinische und immunologische Remission erzielt werden.

Defekt im MTHFD1-Gen

Der zweite Patient wurde 2013 von Keller et al. beschrieben. Das betroffene Mädchen entwickelte im Alter von zwei Monaten eine schwere Anämie mit Megaloblasten im Knochenmark in Verbindung mit einer schweren Harnwegsinfektion mit *E. coli*, die behandelt wurde. Eine Woche später kam es zu schweren respiratorischen Problemen verursacht durch eine *Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie. Immunologisch zeigte sich eine Hypogammaglobulinämie verbunden mit B-, T- und NK-Lymphopenie, somit Befunde vereinbar mit SCID. Bemerkenswert aber war der Knochenmarksbefund mit zu großen stabkernigen und hypersegmentierten Neutrophilen. Blutspiegel für Vitamin B12 und Folat waren normal. Die sich anschließende Stoffwechseluntersuchung ergab eine Erhöhung von Homocystein bei einer leichten Erniedrigung von Methionin.

Mittels Whole Exome Sequencing konnte ein Defekt im MTHFD1-Gen identifiziert werden, welches für ein trifunktionales Protein mit Relevanz für den Folatstoffwechsel kodiert (s. dazu Abb. 2). Trotz Therapie mit Hydroxycobalamin i.m., Folat oral, Immunglobulin-Substitution und

PCP-Prophylaxe war der Verlauf bis zum 6. Lebensjahr kompliziert durch ein HUS, eine komplexe neurologische Symptomatik und ein Asthma bronchiale. Immunologisch wurde durch die Vitamingaben eine partielle Rekonstitution erreicht, auf eine Stammzell-Transplantation konnte auch hier verzichtet werden.

Die Pathophysiologie soll mit Hilfe der zwei nebenstehenden Abbildungen illustriert werden.

Fazit

Es werden zwei Immundefekte beschrieben, die sich wie ein SCID präsentieren und differenzialdiagnostisch relevant sind, da bei beiden Erkrankungen keine Stammzell-Transplantation erforderlich ist.

*Prof. Dr. med. Volker Wahn
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Sektion Infektionsimmunologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
E-Mail: Volker.Wahn@charite.de*

Folataufnahme und Absorption

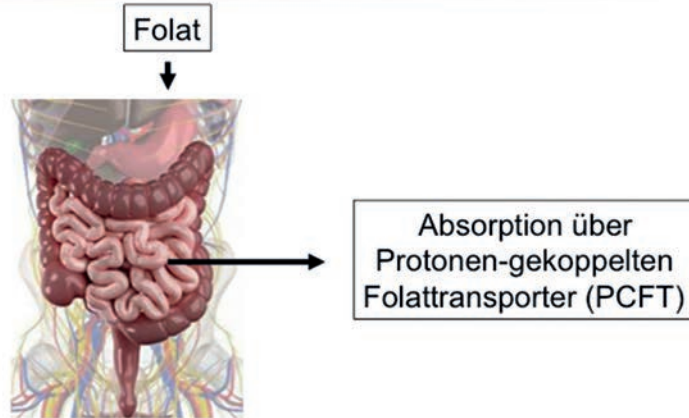


Abb. 1: Folat wird über die Nahrung aufgenommen und im Darm über einen spezifischen Transportmechanismus aufgenommen (Bild: <http://www.netdoktor.de/Gesund-Leben/Anatomie/Magen-Darm-Trakt-Funktion-9901.html>).

Rolle von MTHFD1

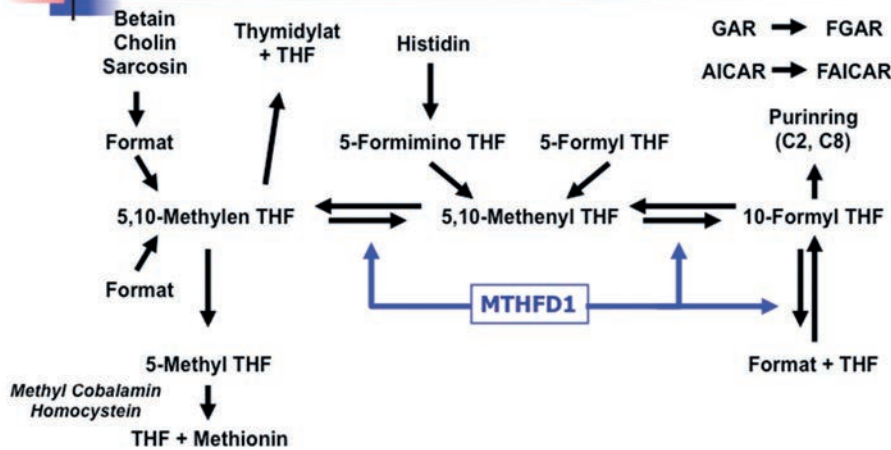


Abb. 2: Fولاتstoffwechsel (vereinfacht nach Keller MD et al. Pediatrics 131, e629 (2013)). MTHFD1 (Methylen tetrahydrofolat Dehydrogenase 1) katalysiert 3 Reaktionen mit einzelnen Kohlenstoffübertragungen über THF (Tetrahydrofolat) und Vitamin B12. Die Umwandlung von THF zu 10-Formyl THF, 5,10-Methenyl THF und 5,10-Methylen THF wird durch die Enzyme Formyl THF Synthetase, Methenyl THF Cyclohydrolase und Methylen THF Dehydrogenase ermöglicht. 10-Formyl THF ist nötig für die de novo Purin-Synthese mittels Kohlenstoffübertragung auf FCAR and FAICAR. 5,10-Methylen THF ist nötig für die Thymidylat-Synthese. Methylcobalamin ist ein essentieller Kofaktor für die Rückgewinnung von THF als auch für die Umwandlung von Homocystein in Methionin über die Methionin-Synthese. AICAR = Aminoimidazol-4-Carboxamid Ribonukleotid; FAICAR = Formylaminoimidazol-4-Carboxamid Ribonukleotid; FGAR = Formylglycinamid Ribonukleotid; GAR = Glycinamid Ribonukleotid.

Literatur

Borzutzky A, Crompton B, Bergmann AK, Giliani S, Baxi S, Martin M, Neufeld EJ, Notarangelo LD. Reversible severe combined immunodeficiency phenotype secondary to a mutation of the proton-coupled folate transporter. Clin Immunol. 2009 Dec;133(3):287-94

Keller MD, Ganesh J, Heltzer M, Paessler M, Bergqvist AG, Baluarte HJ, Watkins D, Rosenblatt DS, Orange JS. Severe combined immunodeficiency resulting from mutations in MTHFD1. Pediatrics. 2013 Feb;131(2):e629-34