

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (23)

## SIFD

### (sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers and developmental delay)

Volker Wahn, Berlin

*Die klinische Erstbeschreibung dieses Krankheitsbildes erfolgte im Jahre 2013 [7]; etwa 1 Jahr später konnte dieselbe Arbeitsgruppe dann den molekularen Defekt aufklären [2].*

#### Klinisches Bild

Das klinische Bild dieses Immundefekts ist gekennzeichnet durch die folgenden Symptome, die in der Regel im Säuglings- oder Kleinkindalter auffallen [7]:

- Sideroblastische Anämie (Synonym: sideroachrestische Anämie; Eisenverwertungsstörung mit Nachweis von Eisenablagerungen in (Ring-) Sideroblasten im Knochenmark)
- Immundefekt, der vorwiegend die B-Zellen betrifft (Panhypogammaglobulinämie, B-Lymphopenie, dominierend naive B-Zellen, fast keine

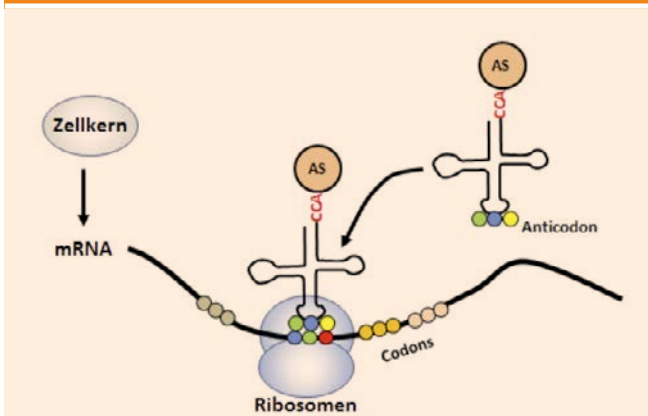
geschwichten Memory-B-Zellen) mit Häufung von sinopulmonalen bakteriellen Infektionen. Mit zunehmendem Alter auch T- und NK-Zytopenie.

- Periodisches Fieber, bei einigen Patienten alle 3–4 Wochen, mit erheblichen Entzündungszeichen auch in Abwesenheit von Infektionen, beginnend bereits im Säuglingsalter.
- Generalisierte Entwicklungsverzögerung, Muskelhypotonie, Krampfanfälle
- Einzelne Patienten mit Nephrokalzinose, Kardiomyopathie, Retinitis pigmentosa u. a.

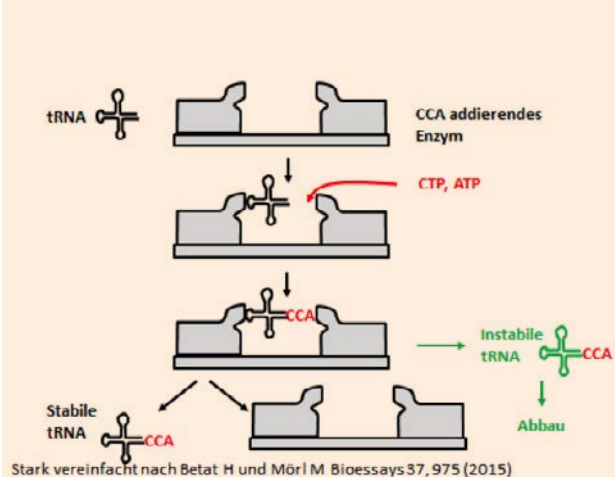
#### Pathogenese

Betroffen von einer Mutation ist das *TRNT1*-Gen (TRNT: tRNA nucleotidyltransferase). Das Enzym fügt am 3'-Ende der tRNA (Transfer RNA) das Nukleotidtriplett CCA unter Verwendung von ATP und CTP als Substrate hinzu. An das CCA-Triplett kann schließlich die Aminosäure angehängt und zu den Ribosomen transportiert werden. Abb. 1 und 2 rufen, stark vereinfacht, die biochemischen Grundlagen in Erinnerung.

Abbildung 1. Proteinbiosynthese, stark vereinfacht



Mittels Transkription wird im Zellkern Messenger RNA (mRNA) gebildet, die zu den Ribosomen mit den zwei unterschiedlich großen Untereinheiten gelangt und dort im rauen endoplasmatischen Retikulum bindet. Auf der mRNA sind die kodierenden Basentriplets in Reihenfolge angeordnet. Zytosolische und mitochondriale tRNA, die angehängt an die CCA-Sequenz jeweils eine Aminosäure (AS) zum Ribosom und zur mRNA transportiert, wird spezifisch dort angelagert, wo deren Anticodon auf das Codon der mRNA passt. Die transportierten Aminosäuren werden dann Schritt für Schritt miteinander verbunden und zum Peptid zusammengesetzt.

Abbildung 2. Genprodukt von *TRNT1*: Funktion

Stark vereinfacht nach Betat H und Mörl M Bioessays 37, 975 (2015)

Nach Betat und Mörl [1] muss man sich das vom *TRNT1*-Gen kodierte CCA-addierende Enzym als eine Art Schraubstock vorstellen. Die tRNA wird darin eingespannt. Mithilfe von ATP und CTP kann das Basentriplett CCA hinzugefügt werden. Schließlich kann die um 3 Basen elongierte tRNA das Enzym wieder verlassen. Die stabile tRNA kann ihre Funktion ausüben, während die instabile tRNA dem Abbau preisgegeben ist.

modifiziert nach [1]

## Varianten

Von Interesse ist, dass Mutationen im *TRNT1*-Gen nicht nur zum klassischen Bild des SIFD führen können, sondern auch zu folgenden Phänotypen, ohne dass diese einem spezifischen Genotyp zugeordnet werden können:

- Variante der Retinitis pigmentosa [3]
- Katarakt und retinale Dysfunktion [5]
- progressiver B-Zell-Verlust, chronisch-entzündliche Darmerkrankung und Dysmorphien [4]

## Therapie

Zur Therapie sind natürlich in Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung keine Standards vorhanden. Bluttransfusionen bei Anämie und IgG-Substitution zur Korrektur des Antikörpermangels, aber auch Stammzelltransplantationen wurden eingesetzt [6, 7].

## Fazit

Bereits bei der Kombination ungewöhnlicher Augenerkrankungen mit mikrozytärer Anämie sollte an eine *TRNT1*-Mutation und SIFD gedacht werden, besonders bei parentaler Konsanguinität. Kommen weitere Zeichen des Krankheitsbildes dazu, wird die klinische und molekulare Diagnosestellung erleichtert.

## Literatur

- 1 Betat H, Mörl M. The CCA-adding enzyme: A central scrutinizer in tRNA quality control. *Bioessays* 2015; 37(9): 975-82
- 2 Chakraborty PK, Schmitz-Abe K, Kennedy EK, et al. Mutations in *TRNT1* cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood* 2014; 124(18): 2867-71
- 3 DeLuca AP, Whitmore SS, Barnes J et al. Hypomorphic mutations in *TRNT1* cause retinitis pigmentosa with erythrocytic microcytosis. *Hum Mol Genet* 2016; 25(1): 44-56
- 4 Frans G, Moens L, Schaballie H et al. Homozygous N-terminal missense mutation in *TRNT1* leads to

## Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt  
Pneumologie und Immunologie  
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin  
[volker.wahn@charite.de](mailto:volker.wahn@charite.de)

Für diesen Beitrag steht kein zusätzliches VIDEO zur Verfügung

- 5 progressive B-cell immunodeficiency in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(1): 360-363
- 6 Hull S, Malik AN, Arno G et al. Expanding the Phenotype of *TRNT1*-Related Immunodeficiency to Include Childhood Cataract and Inner Retinal Dysfunction. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(9): 1049-53
- 7 Wedatilake Y, Niazi R, Fassone E et al. *TRNT1* deficiency: clinical, biochemical and molecular genetic features. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 90
- 8 Wiseman DH, May A, Jolles S et al. A novel syndrome of congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood* 2013; 122(1): 112-23