

# Adenosindeaminasemangel og alvorlig kombinert immundefekt

Alvorlig kombinert immundefekt er en medfødt dødelig sykdom karakterisert ved manglende cellulær og humoral immunitet. Adenosindeaminasemangel er kun observert hos disse pasienter. Denne enzymsvikt gir økt cellulær konsentrasjon av adenosin og deoksyadenosin som igjen resulterer i en rekke metabolske forandringer i cellen. Hemning av pyrimidinsyntesen samt hemning av biologisk metylering gjennom økning i cellens S-adenosylhomocystein-konsentrasjon synes å være av betydning for utvikling av sykdomsbildet. Adenosindeaminasemangel assosiert med immundefekt fører seg således til rekken av sykdommer kalt medfødte stoffskiftesykdommer. Sykdommen kan diagnostiseres prenatalt ved påvisning av lav adenosindeaminaseaktivitet i ekstrakt fra amnionceller. Man får klinisk midlertidig bedring ved tilførsel av adenosindeaminase ved transfusjon av erythrocyter.

Mangel på et enzym i purinmetabolismen, adenosindeaminase, er assosiert med nedsatt eller opphevet cellulær og humoral immunitet. Sykdommen har fått betegnelsen alvorlig kombinert immundefekt (severe combined immunodeficiency). Dette er en medfødt tilstand som er relativt sjelden. Den er imidlertid de siste 8 år blitt viet stor oppmerksomhet, da den er den første erkjente immundefekt med en definert enzymmangel. Videre er deler av de biokjemiske mekanismer som ligger til grunn for sykdomsutviklingen, avdekket. I det følgende skal gjennomgås noen sentrale punkter i sykdommens klinikk samt denne tilstands relasjon til mangel på enzymet adenosindeaminase.

Barn med alvorlig kombinert immundefekt er ofte undervektige ved fødselen. Innen de første uker eller måneder oppstår multiple residiverende infeksjoner og diaré. De infeksjøs agens er så vel sopp, protozoer, virus som bakterier. Luftveier, hud og gastrointestinaltractus er oftest affisert. Nesten alle de rapporterte tilfelle har hatt infeksjon med *Candida albicans*.

Prøveforelesning for den medisinske doktorgrad, selvvalgt emne, ved Universitetet i Bergen 27/4 1979

Per Magne Ueland  
Farmakologisk institutt  
Universitetet i Bergen  
5016 Haukeland sykehus

Ubehandlet dør de fleste barn med denne sykdommen innen første leveår (8).

Laboratorieundersøkelse av disse pasienter viser uttalt lymfopeni allerede fra fødselen. Antallet av både T- og B-lymfocytter er betydelig nedsatt. Som et resultat av manglende B-cellefunksjon foreligger meget lav konsentrasjon av immunoglobuliner i blod. Både IgA, IgM og IgG ligger under normalområdet og er i mange tilfelle ikke påvisbare (1). Videre resulterer manglende T-cellefunksjon i manglende cellulær immunitet. Man har således ikke kunnet påvise forsinket hypersensitivetsreaksjon i huden hos noen av disse pasientene. Selv ikke hos pasienter med uttalt *Candida*-infeksjon kan man få frem hudreaksjon overfor *Candida* (8).

Manglende B-cellefunksjon forklarer pasientens tilbøyelighet til pyogene, bakterielle infeksjoner, mens defekt T-cellefunksjon resulterer i virus- og soppinfeksjoner.

I 1972 oppdaget Giblett og medarbeidere at det ikke kunne påvises adenosindeaminaseaktivitet i erythrocyttr ekstrakt fra 2 pasienter med alvorlig kombinert immundefekt (4). Denne observasjon er siden konfirmert av en rekke forskere.

Adenosin synes å være en sentral regulator av en rekke fysiologiske prosesser (lipolyse, vasodilatasjon, plateaggregasjon), og adenosin påvirker cAMP-konsentrasjonen i mange vev. Adenosinkonsentrasjonen i cellen øker ved hydrolyse av AMP, opptak fra det extracellulære rom og hydrolyse av metabolitten S-adenosylhomocystein katalysert av enzymet S-adenosylhomocysteinase. Vevskonsentrasjonen senkes ved omdanning av adenosin til AMP, avgift til det extracellulære rom, kondensering med L-homocystein katalysert av enzymet S-adenosylhomocysteinase, og til sist nedbryting til inosin katalysert av enzymet adenosindeaminase (3) (fig 1).

Adenosindeaminase katalyserer således det første ledd i nedbrytingen av

adenosin til urinsyre. Dette enzymet forekommer i flere isoenzymformer og fremviser såkalt genetisk polymorfisme, dvs. enzymet eksisterer i flere former som nedarves. Dette kan på en enkel måte visualiseres ved elektroforese på stivelsesgel (fig. 2). Man kan skille mellom 3 fenotyper benevnt 1, 2-1 og 2 som tilskrives at individet er homozygot, heterozygot eller homozygot med henblikk på gener benevnt ADA<sub>1</sub>, ADA<sub>1</sub>/ADA<sub>2</sub> og ADA<sub>2</sub>, respektivt (5).

Det faktum at adenosindeaminase fremviser genetisk polymorfisme, ga et

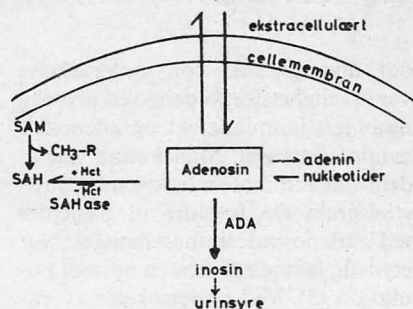


Fig 1 Metabolismen av adenosin. SAM, S-adenosylmetionin; SAH, S-adenosylhomocystein; Hct, L-homocystein; SAHase: S-adenosylhomocysteinase; ADA, adenosindeaminase

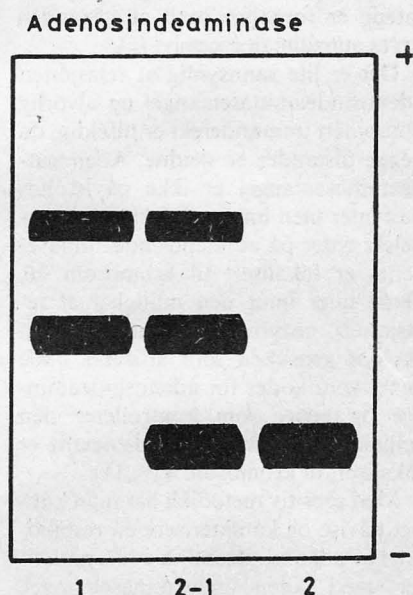


Fig 2 Skjematisert tegning av 3 adenosindeaminase(ADA)-fenotyper slik de fremkommer ved elektroforese på stivelsesgel

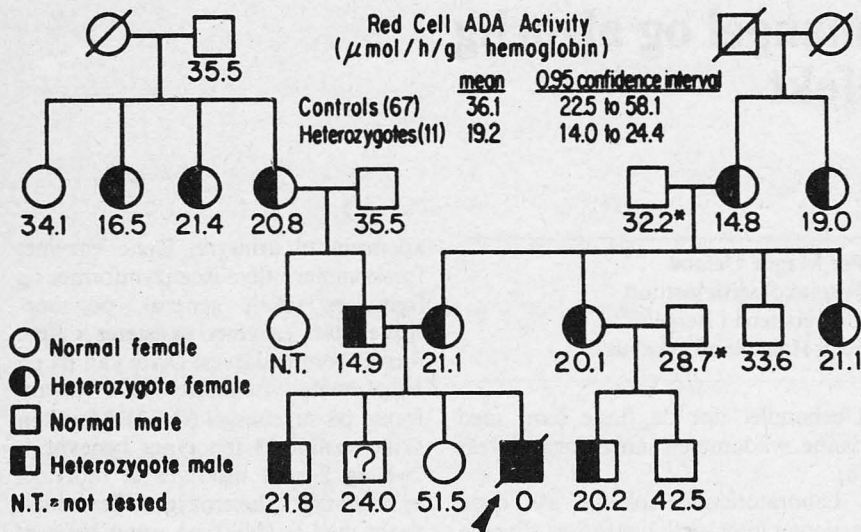


Fig 3 Adenosindeaminaseaktiviteten hos en familie med adenosindeaminasemangel. Adenosindeaminase-konsentrasjonen arves autosomalt. Under hver person er angitt vedkommendes adenosindeaminaseaktivitet i erythrocyttekstrakt gitt som  $\mu\text{mol/t/g}$  hemoglobin. Pasienten angitt med pil.

Fra Scott, C. R., Chen, S. -H. & Giblett, E. R.: Detection of the carrier state in combined immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency. *J Clin Invest* 1974, 53, 1194-1196

godt utgangspunkt for undersøkelse over arvelighetsforholdene ved alvorlig kombinert immundefekt og adenosindeaminasemangel. Man kunne vise at adenosindeaminaseaktiviteten i erythrocyttekstrakt fra foreldre til pasienter med adenosindeaminasemangel var betydelig lavere enn hos en normal populasjon (8). Ved undersøkelse av enzymmønstret hos foreldre til pasienter har man kunnet postulere et såkalt stumt gen for adenosindeaminase, ADA<sub>0</sub>, som koder for defekt syntese av adenosindeaminase. Resultatet av en slik undersøkelse er vist i figur 3. Resultatene er forenlige med at tilstanden arves autosomalt recessivt (5).

Det er lite sannsynlig at relasjonen adenosindeaminasemangel og alvorlig kombinert immundefekt er tilfeldig, da begge tilstander er sjeldne. Adenosindeaminasemangel er ikke påvist hos pasienter uten immundefekt. Undersøkelser tyder på at adenosindeaminasegenet er lokalisert til kromosom 20. Dette taler imot den mulighet at relasjonen enzymmangel/immundefekt skyldes genskade som affiserer både gener som koder for adenosindeaminase og gener som kontrollerer den cellulære immunrespons. Sistnevnte er lokalisert til kromosom 6 (8, 11).

Med sensitiv metodikk har man kunnet påvise og karakterisere en restaktivitet av adenosindeaminase hos pasienter med adenosindeaminasemangel. Denne er av størrelsesorden 1% av normal aktivitet. Enzymet hos pasientene skiller seg fra enzymet hos normale med henblikk på en rekke fysi-

kalsk/kjemiske parametre, som elektroforetisk mobilitet, varmestabilitet og molekylvekt (11). Man har videre hos noen pasienter kunne påvise antigenmateriale som kryssreagerer med adenosindeaminase, og mengden av dette er større enn det man skulle forvente ut fra adenosindeaminaseaktiviteten (2). Disse data tyder på at vi trolig har en meget begrenset genetisk defekt som resulterer i adenosindeaminase som adskiller seg fra enzymet hos normale med henblikk på én eller flere aminosyrer. Denne forandring gir seg utslag i meget lav eller ingen enzymatisk aktivitet.

Det er nedlagt mye arbeid for å avdekke hvordan adenosindeaminasemangel fører til immundefekt. Data tyder på at adenosin og adenosindeaminase spiller en rolle under lymfocyttenes mitogene respons (3). Både konsentrasjonen av adenosindeaminase og enzymets isoenzymdistribusjon forandres tidlig etter mitogen stimulering av lymfocytter. Høye konsentrasjoner adenosin er cytotoxiske overfor en rekke celletyper av lymfoid type; spesielt modningen av T-cellene synes sensitive overfor adenosin (3).

Ved nedsatt eller manglende adenosindeaminaseaktivitet vil man forvente at vevskonsentrasjonen av enzymets substrat vil øke. Adenosindeaminase nedbryter adenosin til inosin og 2-deoksyadenosin til 2-deoksyinosin. Ved adenosindeaminasemangel er således vevskonsentrasjonen av adenosin og 2-deoksyadenosin forhøyet (3). Dette fører igjen til en rekke forandrin-

ger i cellens metabolisme, hvorav noen er tillagt betydning for utvikling av sykdomsbildet.

Adenosin stimulerer dannelsen av cAMP i en rekke vev, og høy konsentrasjon av cAMP har en immunosuppressiv effekt. Man tenkte seg at adenosin utøver sin cytotoxiske effekt via cAMP. Denne hypotese kunne imidlertid ikke forklare at adenosin er cytotoxisk overfor mutante celler med defekt i cAMP-effektorsystemet (3). Ved adenosindeaminasemangel øker også vevskonsentrasjonen av andre adeninnukleotider (AMP, ADP og ATP) og dets deoksyderivater. Adenosin er imidlertid også cytotoxisk overfor mutante celler som ikke kan overføre adenosin og deoksyadenosin til det korresponderende nukleotid (3). Ved relativt lave konsentrasjoner adenosin kan adenosinets effekt på celler i kultur motvirkes ved tilsats av uridin. Denne observasjon og andre data tyder på at adenosin hemmer cellens pyrimidinsyntese. Immundefekt er imidlertid ikke til stede ved medfødte enzymdefekter karakterisert ved hemmet pyrimidinsyntese. Videre resulterer hemning av pyrimidinsyntesen i megaloblastisk hematopoiese, mens hematopoiesen er normoblastisk hos barn med immundefekt og adenosindeaminasemangel. Man kan heller ikke påvise forstadier i pyrimidinsyntesen i økt mengde i urinen hos disse pasienter (11).

Det siste året er det kommet frem betydelige mengder data som tyder på at økt vevskonsentrasjon av S-adenosylhomocystein spiller en sentral rolle for utviklingen av immundefekt ved adenosindeaminasemangel.

S-adenosylhomocystein dannes fra S-adenosylmetionin ved transmetylering fra S-adenosylmetionin til cellulære akseptorer, det være seg metylering av biogene aminer, proteiner, DNA, RNA eller membrankomponenter. S-adenosylhomocystein er en meget potent hemmer av en rekke metyltransferaser og er således et negativt feedback-prinsipp ved cellulær metylering. Det cellulære nivå av S-adenosylhomocystein reguleres av enzymet S-adenosylhomocysteinase som katalyserer en reversibel nedbrytning av S-adenosylhomocystein til adenosin og L-homocystein. Ved økt konsentrasjon av adenosin vil man forvente hemmet nedbrytning og økt syntese av S-adenosylhomocystein og en hemning av cellulær metylering (10). Både forsøk in vitro med isolerte lymfocytter (10) og måling av S-adenosylhomocysteinaseaktiviteten i erythrocytter fra pasienter med adenosindeaminasemangel (7) ta-

ler meget sterkt for følgende mekanisme ved adenosindeaminasemangel: Økt konsentrasjon av adenosin resulterer i økning i konsentrasjonen av S-adenosylhomocystein som skissert foran. 2-Deoksyadenosin har også vist seg å fungere som en inaktivator av enzymet S-adenosylhomocysteinase ved at det blokerer det katalytiske setet (6). Denne inaktivering vil også hemme nedbrytningen av S-adenosylhomocystein. Man får således en hemning av biologiske metyleringsreaksjoner, hvorav én eller flere er essensielle for utvikling av immunologisk kompetente celler.

### Diagnose og behandling

Lav eller ingen adenosindeaminaseaktivitet er et karakteristisk ved alle celler fra barn med adenosindeaminasemangel. Dette har man gjort seg nytte av til å diagnostisere sykdommen prenatalt ved familiær belastning med alvorlig kombinert immundefekt (8). I en slik familie hvor foreldrene var heterozygote med henblikk på ADA<sub>0</sub>-genet, ble det dyrket amnionceller fra en gravid. Adenosindeaminaseaktiviteten i disse celler var 1,5% av det normale. Ved fødselen kunne det ikke påvises adenosindeaminaseaktivitet i pasientens røde blodlegemer. Kliniske funn og laboratoriedata bekreftet siden diagnosen alvorlig kombinert immundefekt (9).

Pasienter med alvorlig kombinert immundefekt er behandlet med transplantasjon av fotale leverceller, benmarg eller tymusceller, og behandlingsresultatene er oppmuntrende (8). Man har også god effekt av transfusjon av erytrocytter. Etter transfusjon ser man klinisk bedring, økende immunoglobulinsyntese og registrerbar T-cellerespons. Effekten av transfusjon er tidsbegrenset og må gjentas ofte. Adenosindeaminaseaktiviteten i pasientens egne celler forblir som forventet lav. Mekanismen bak den terapeutiske effekt er trolig at de tilførte erytrocytter metaboliserer store mengder adenosin. Denne type behandling er også blitt kalt enzymsubstitusjon (8).

### Litteratur

1. Bortin, M. M. & Rimm, A. A.: Severe combined immunodeficiency disease. Characterization of the disease and results of transplantation. *JAMA* 1977, 238, 591-600.
2. Carson, D. A., Goldblum, R. & Seegmiller, J. E.: Quantitative immunoassay of adenosine deaminase in combined immunodeficiency disease. *J Immunol* 1977, 118, 270-273.
3. Fox, I. H. & Kelley, W. N.: The role of adenosine and 2'-deoxyadenosine in mammalian cells. *Ann Rev Biochem* 1978, 47, 655-686.
4. Giblett, E. R. et al.: Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972, 1067-1069.

5. Giblett, E., Scott, C. R. & Chen, S.-H.: Adenosine deaminase: Genetic aspects. Pp. 103-110 i Meuwissen, H. J. et al., eds. *Combined Immunodeficiency Disease and Adenosine Deaminase Deficiency. A Molecular Defect*. Academic Press, New York-San Francisco-London 1975.
6. Hershfield, M. S.: Apparent suicide inactivation of human lymphoblast S-adenosylhomocysteinase by 2'-deoxyadenosine and adenine arabinoside. A basis for direct toxic effects of analogs of adenosine. *J Biol Chem* 1979, 254, 22-25.
7. Hershfield, M. S. et al.: In vivo inactivation of erythrocyte S-adenosylhomocysteinase by 2'-deoxyadenosine in adenosine deaminase-deficient patients. *J Clin Invest* 1979, 63, 807-811.
8. Hirschhorn, R.: Defects of purine metabolism in immunodeficiency. Pp. 67-83 i Schwartz, R. S., ed. *Progress in Clinical Immunology, Vol. 3*. Grune & Stratton, New York-San Francisco-London 1977.
9. Hirschhorn, R. et al.: Adenosine deaminase deficiency in a child diagnosed prenatally. *Lancet* 1975, 73-75.
10. Kredich, N. M. & Martin jr., D. W.: The role of S-adenosylhomocysteinase in adenosine-mediated toxicity in cultured mouse T lymphoma cells. *Cell* 1977, 12, 931-938.
11. Van der Weyden, M. B. & Kelley, W. N.: Adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency disease. *Life Sci* 1977, 29, 1645-1650.

### Adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency

*Per Magne Ueland, MD*

Severe combined immunodeficiency is a uniformly fatal inherited disorder characterized by a failure of development of specific cellular and humoral immunity. Lack of adenosine deaminase is only observed in these patients. The enzyme deficiency results in increased cellular levels of adenosine and deoxyadenosine, causing various metabolic derangements in the cell. Inhibition of pyrimidine synthesis and inhibition

of biological methylation through increased cellular level of S-adenosylhomocysteinase seem to play a role in the development of the disorder. Lack of adenosine deaminase associated with immunodeficiency adds to the diseases termed «inborn errors of metabolism».

The disease can be diagnosed prenatally by measurement of activity of adenosine deaminase in an extract from amnion cells. Temporary clinical improvement is obtained after supplying adenosine deaminase by transfusion of erythrocytes.