

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002428

IL-7R 基因缺陷导致重症联合免疫缺陷病 2 例并文献复习

张 婷¹, 李 鑫², 李 明¹

(昆明市儿童医院 1. 呼吸科; 2. 急诊科, 昆明 650028)

Two cases of severe combined immunodeficiency caused by IL-7R gene defect and literature review

Zhang Ting¹, Li Xin², Li Ming¹

(1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of Emergency Medicine, Children's Hospital of Kunming)

【中图分类号】R72

【文献标志码】B

【收稿日期】2019-12-12

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency, PID)是基因突变导致免疫器官、免疫细胞及免疫活性分子发生缺陷,最终导致机体免疫功能异常的一组临床综合征^[1]。目前发现约 300 种疾病由 300 余种基因突变导致。其中重症联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency, SCID)是原发性免疫缺陷病中最严重的表型之一,发病率低,预后差^[2]。目前我国发现 2 例 IL-7R 基因缺陷导致的 SCID 病例,现将其病史、实验室结果等总结并进行文献复习。

1 病例介绍

病例 1, 2 月龄男婴, 因“发热 10 余天, 咳嗽 1 周”于 2017 年 6 月 20 日收住昆明市儿童医院呼吸科。在外院先后予头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦抗感染, 静脉注射免疫球蛋白 5 g 后, 患儿发热、咳嗽无好转。患儿系第 3 胎第 3 产, 孕 41 周, 顺产, 出生史无特殊。其一姐姐 4 个月时因“发热 1 周”到当地医院治疗无效死亡(未完善尸检及基因相关检查)。其母亲患有地中海贫血。患儿生后为纯母乳喂养, 有反复腹泻病史, 6~10 次/d, 未补充维生素 D。

入院查体: 体温 36.8℃, 脉率 150 次/min, 呼吸频率 46 次/min, 体质量 5.2 kg, 血氧饱和度 88%(未吸氧), 口唇微绀, 未见特殊面容, 贫血貌, 前囟平软, 双肺闻及明显干湿啰音。肝肋下未扪及, 脾肋下中线下 3 cm 可扪及。血常规(2017 年 6 月 19 日): 白细胞 12.11×10^9 个/L, 中性粒细胞百分率

50.0%, 淋巴细胞百分率 42.4%, 红细胞 4.62×10^{12} 个/L, 血红蛋白 84 g/L, 血小板 477×10^9 个/L, C 反应蛋白 125.06 mg/L。胸部 CT 提示: 双侧肺部广泛性炎变。入院诊断: 婴儿支气管肺炎; 脓毒血症等。入院后予以青霉素联合头孢曲松钠抗感染等治疗。

入院后主要检查: 降钙素原 0.67 ng/mL。血生化、脑脊液生化涂片及培养、痰培养、血培养、TORCH、非典型病原体检测均无特殊发现。腹部 B 超: 脾稍大声像图, 余无特殊。免疫相关检测: 淋巴细胞亚群测定: CD16⁺CD56⁺70.28%, CD19⁺22.27%, CD3⁺6.16%, CD3⁺CD4⁺2.08%, CD3⁺CD8⁺3.45%, CD4/CD8 0.60; 体液免疫: IgG 16.88 g/L, IgM 4.31 g/L, IgA 0.13 g/L, C4 0.26 g/L, C3 0.88 g/L。过敏原检测: 检测出对柳树、杨树、榆树及艾蒿的高浓度特异性抗体(17.5~50 kU/L)(EAST 法)。真菌 D-葡聚糖检测: 401.6 pg/mL。2017 年 6 月 29 日复查血常规: 白细胞 15.1×10^9 个/L, 血小板 290×10^9 个/L, 红细胞 4.13×10^{12} 个/L, 中性粒细胞百分率 51.9%, 淋巴细胞百分率 39.5%, 血红蛋白 70 g/L, 超敏 C 反应蛋白 90.85 mg/L。

入院后予以抗感染治疗 1 周患儿仍有反复发热, 咳嗽仍多, 双肺湿啰音仍明显。2017 年 6 月 29 日 C 反应蛋白仍较高, 并伴有血红蛋白下降。真菌 D-葡聚糖检测偏高, 结合患儿姐姐发热夭折病史, 患儿淋巴细胞亚群比例检测提示 CD16⁺CD56⁺异常增高, CD3⁺异常下降, 以及抗感染治疗效果不理想, 考虑免疫缺陷性疾病及真菌感染可能。经家属同意后, 对患儿及其父母完善基因相关检测, 并改用美罗培南联合氟康唑抗感染。更换抗生素治疗 3 d 后患儿体温反复频率及热峰下降, 咳嗽减少, 双肺啰音较前明显减少, 但 2017 年 7 月 2 日家属放弃治疗, 签字出院。

2017 年 7 月 28 日北京迈基诺医学检验所基因测序分析(样本: 全血)结果: 该样本分析到位于 chr5- 35873705 的

作者介绍: 张 婷, Email: zhangting@etty.cn,

研究方向: 小儿呼吸与免疫。

通信作者: 李 明, Email: liming@etty.cn。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200409.1420.006.html>

(2022-04-10)

IL-7R 基因有 1 个纯合突变:c.661A>C(编码区第 661 号核苷酸由腺嘌呤变异为胞嘧啶),导致氨基酸改变 p.S221R(第 221 号氨基酸由丝氨酸变异为精氨酸),为错义突变。该变异不属于多态性位点,在人群中发生频率极低。在 HGMD 专业版数据库中未见报道,经家系验证分析,受检人父亲该位点杂合变异,受检人母亲该位点杂合变异。

病例 2,5 月龄男婴,出生后 15 d 因出现反复咳嗽、发热、腹泻伴卡介苗接种处破溃及左腋下包块就诊于重庆医科大学附属儿童医院^[3]。患儿系 G5P2,其哥哥因发热腹泻于 4 月龄死亡。患儿入院前予以静脉注射免疫球蛋白,长期抗感染治疗(具体用药及量不详)。

入院查体:卡介苗接种处破溃、流脓,左腋下淋巴结肿大(2.5 cm × 2.5 cm)。中度贫血貌,营养发育差。双肺呼吸音粗,可闻及痰鸣音。肝肋下 4 cm,脾肋下 0.5 cm。

重庆医科大学附属儿童医院采用 PCR 法扩增患儿及父母 *IL-7Rα* 基因组 DNA,采用 RT-PCR 扩增患儿及父母 *IL-7Rα* mRNA 及对 PCR 产物直接进行双向序列测定。结果发现,患儿的免疫球蛋白 IgG 6 867 mg/L, IgA 49 mg/L, IgM 206 mg/L, IgE 2.3 U/mL。淋巴细胞分类结果:T 淋巴细胞 CD3⁺ 0, B 淋巴细胞 CD19⁺ 8%, NK 细胞 CD16⁺CD56⁺ 42%。患儿为 *IL-7Rα* 基因的复合杂合突变。在第 4 内含子剪接位点+1 位发生突变[intron4(+1)G>A],患儿父亲为此突变基因的携带者;第 5 外显子 638 位核苷酸发生无义突变(638C>T, R206X),患儿母亲为此突变基因的携带者。第 4 内含子剪接位点突变[Intron4(+1)G>A]为首次报道的突变类型。RT-PCR 检测发现患儿 *IL-7Rα* mRNA 表达明显降低。患儿 *IL-7Rα* cDNA 经巢式 PCR 扩增并 T-A 克隆,测序发现外显子 4 出现 64 个核苷酸缺失(496559del, K158fs160X)。

2 讨论

SCID 以功能性 T 淋巴细胞数量急剧减少或缺失为特点,临床症状重于一般联合免疫缺陷病(combined immunodeficiency, CID)。SCID 患者免疫力差,从新生儿时期开始易发生各种感染,表现为呼吸道症状、鹅口疮、肺囊虫肺炎、生长发育迟缓、严重细菌感染等。如无效隔离,或进行造血干细胞移植或基因治疗,几乎均于 2 岁内死亡。淋巴细胞绝对计数是最有用的 SCID 筛查诊断方法,但最终的诊断和分型还需要基因检测才能明确。

美国 *IL-7* 受体 α 链缺陷约占 SCID 的 10%,其淋巴细胞表型为 T^BNK⁺,属于常染色体遗传^[4]。*IL-7R* 基因由 8 个外显子组成,跨越 20 738 个碱基对。*IL-7R* 由 *IL-7Rα* 和 γ_c 组成。 γ_c 可由大多数造血细胞表达,而 *IL-7Rα* 位于常染色体 5p13,大量表达在胎儿肝脏、骨髓、淋巴祖细胞、前 B 细胞及 T 淋巴细胞,已被证明参与胸腺细胞存活和最终成熟,尤其是在 CD8⁺T 淋巴细胞,*IL-7* 可以通过 *IL-7Rα* 刺激外周非同种异基因反应性 T 淋巴细胞的增殖,并通过抗凋亡作用促进 T 淋巴细胞的存活与重构,维持 T 淋巴细胞内环境稳态^[5-8]。

IL-7Rα 缺陷导致的 SCID 临床表现没有特异性,多表现为典型的 SCID 临床特征^[9]。2015 年国际免疫学会联合会原发性免疫缺陷专家委员会指出:*IL-7R* 免疫缺陷患者的血清免疫球蛋白是降低的^[3]。在我国发现的 2 例 *IL-7R* 基因突变所致 SCID 病例中,患儿有反复发热、感染及腹泻病史并迁延不愈,抗感染治疗效果差。患儿均有姐(兄)夭折史,2 例淋巴细胞亚群结果均提示 CD3⁺明显下降。尽管该 2 例患儿入院前已静脉注射免疫球蛋白,但其中 IgA、IgM 含量并不多。本病例 1 中,血清 IgM、IgG 及 IgA 含量均无降低,过敏原检测发现该患儿对柳树、杨树、榆树及艾蒿产生高浓度特异性抗体,故推断对于 Ig 正常的病例,同样不能排除 *IL-7Rα* 缺陷的可能。该结论与贺建新等^[9]的研究相似。

Lundström W 等^[10]通过比较成人骨髓基质细胞和脐带血干细胞的体外培养系统,发现人的 *IL-7* 非依赖性 B 细胞的发育可能仅限于胎儿期,并认为 *IL-7* 可能在正常人 B 细胞中有重要作用,可能参与成人白血病的发生。目前多个机构研究报道,*IL-7R* 也可能参与关节炎、红斑狼疮等疾病的发生发展^[11-13]。由于对 *IL-7R* 受体基因的认识尚不足,且存在一定分歧,临床上需要研究更多的病例。

SCID 的治疗分替代治疗、免疫重建和基因治疗。替代治疗不能阻止 SCID 病程恶化,但可延缓其发病进程或改善临床症状。输注人血免疫球蛋白可提高患儿的 IgG 水平,而血浆输注、白细胞输注和细胞因子输注除了补充 IgG 外,尚可补充 IgM、IgA、补体和其他免疫活性成分。但在输注血液制品时需防止发生移植物抗宿主反应(graft versus host reaction, GVHR)^[14]。

目前,造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是标准治疗方法。如果在婴儿早期成功进行 HSCT,SCID 患者的预后良好。自 1968 年首次采用 HSCT 成功治疗以来,全球已有数千例 SCID 患儿接受 HSCT 治疗。Ikinciogullari A 等^[15]研究报道,1994 年至 2014 年间共有 234 名 SCID 患儿接受 HSCT,20 年总生存率为 65.7%,并发现移植时感染($P=0.006$)、不匹配相关供体和匹配无关供体是影响移植结果的最重要因素。Butte MJ 等^[16]通过对 2 例 *IL-7R* 基因突变患儿进行 HSCT,发现 2 种严重的、罕见的慢性 GVHR 并发症:复发性急性肌炎和重症肌无力(myasthenia gravis, MG)。无论是患儿还是其母亲抑或捐赠者,都没有这些 MG 相关的人类白细胞抗原单倍型。这提示在 HSCT 上,可能存在很多未知的问题需要发现和解决。

临床试验中,基因治疗已经被用来重建原发性免疫缺陷病患者的免疫功能^[17]。本研究认为 *IL-7R* 基因治疗前景可能优于 HSCT,如能对患儿的免疫细胞进行基因修复,则患儿不仅可以像正常儿童一样生存,也可避免移植相关的风险。

由于对 SCID 认识不足或诊断延迟,婴儿常死于各种原因造成的感染。对新生儿采用干血点(dried blood spots, DBS)进行 T 淋巴细胞减少试验(tests for T-cell lymphopenia, TCLP),是早期发现 SCID 的有效方法。在部分国家或地区对高危人群进行该实验,已让部分儿童从中受益^[18]。另外 Butte MJ 等^[16]通过对 1 名 *IL-7R* 突变的 SCID 患儿的怀孕母亲进行羊膜穿刺

获取胎儿 DNA 做产前检测,预测该胎儿不会有 *IL-7R* 所致 SCID。事实上,产后诊断证实了他们的结论,该研究对产前筛查提供了思路。

综上所述,该 2 例 *IL-7R* 基因缺陷病例 T 淋巴细胞计数和功能是低下的,但 Ig 无明显异常,且该病例 B 淋巴细胞计数正常。故不能因为 B 细胞数目及 Ig 正常而绝对排除 *IL-7R* 缺陷。对疑似病例需进行 T 淋巴细胞计数及基因检测^[9]。对高危人群产前诊断及新生儿筛查,有助于提高人口质量及 SCID 患儿的早期发现及诊治。静脉注射免疫球蛋白等替代治疗可能会提高全血免疫球蛋白水平,但不能改变 T 细胞功能及数量。HCST 是目前根治 SCID 的有效方法。对 SCID 的基因治疗,临床已经逐步开展,前景广阔,但疗效需进一步观察。

参 考 文 献

- [1] 朱晓娜,夏宇,杨军. 拷贝数变异致高 IgM 综合征 1 例并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志,2019,14(2):101-105.
- [2] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for primary immunodeficiency 2015[J]. J Clin Immunol, 2015, 35(8):696-726.
- [3] 张志勇,赵晓东,王墨,等. 白介素 7 受体 α 基因缺陷导致严重联合免疫缺陷病一例[J]. 中华儿科杂志,2009,47(9):691-695.
- [4] Zhang ZY, Zhao XD, Wang M, et al. A compound heterozygosity mutation in the interleukin-7 receptor- α gene resulted in severe combined immunodeficiency in a Chinese patient[J]. Chin J Pediatr, 2009, 47(9):691-695.
- [5] Zago CA, Jacob CM, de Albuquerque Diniz EM, et al. Autoimmune manifestations in SCID due to *IL7R* mutations: Omenn syndrome and cytopenias[J]. Hum Immunol, 2014, 75(7):662-666.
- [6] Alpdogan O, Muriglan SJ, Eng JM, et al. *IL-7* enhances peripheral T cell reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Clin Invest, 2003, 112(7):1095-1107.
- [7] Yu Q, Erman B, Bhandoola A, et al. *In vitro* evidence that cytokine receptor signals are required for differentiation of double positive thymocytes into functionally mature CD8⁺ T cells[J]. J Exp Med, 2003, 197(4):475-487.
- [8] Kang J, Der SD. Cytokine functions in the formative stages of a lymphocyte's life[J]. Curr Opin Immunol, 2004, 16(2):180-190.
- [9] 秦玲. 重症联合免疫缺陷病感染及病原学特征的回顾性分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2014.
- [10] Qin L. Retrospective analysis of infection and etiological characteristics of severe combined immunodeficiency disease[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2014.
- [11] 贺建新,赵顺英,江载芳. 重症联合免疫缺陷病 15 例[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(21):1666-1668,1670.
- [12] He JX, Zhao SY, Jiang ZF. Fifteen Cases with Severe Combined Immunodeficiency Disease[J]. J Appl Clin Pediatr, 2008, 23(21):1666-1668, 1670.
- [13] Lundström W, Fewkes NM, MacKall CL. *IL-7* in human health and disease[J]. Semin Immunol, 2012, 24(3):218-224.
- [14] 王晓松. *IL-7R* 基因单核苷酸多态性, s*IL-7R* 血清水平与系统性红斑狼疮的相关性研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2014.
- [15] Wang XS. Correlation of single nucleotide polymorphism of *IL-7R* gene and serum s*IL-7R* level with systemic lupus erythematosus[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2014.
- [16] 付国美. *IL-7R* 与 CD123 在成人急性淋巴细胞白血病中的临床特征及意义[D]. 郑州:郑州大学,2019.
- [17] Fu GM. Clinical characteristics and significance of *IL-7R* and CD123 in adult acute lymphoblastic leukemia[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019.
- [18] 李振浩. 炎症因子 *IL-7R* 在膝关节骨性关节炎滑膜中的表达及意义[D]. 延吉:延边大学,2013.
- [19] Li ZH. Expression and significance of *IL-7R* in synovium of knee osteoarthritis[D]. Yanji: Yanbian University, 2013.
- [20] 李茜,陈兴东,段满林. 输血相关免疫反应的研究进展[J]. 医学研究生学报,2016,29(2):218-224.
- [21] Li Q, Chen XD, Duan ML. New development of transfusion associated immune response[J]. J Med Postgrad, 2016, 29(2):218-224.
- [22] Ikinciogullari A, Cagdas D, Dogu F, et al. Clinical features and HSCT outcome for SCID in Turkey[J]. J Clin Immunol, 2019, 39(3):316-323.
- [23] Butte MJ, Haines C, Bonilla FA, et al. *IL-7* receptor deficient SCID with a unique intronic mutation and post-transplant autoimmunity due to chronic GVHD[J]. Clin Immunol, 2007, 125(2):159-164.
- [24] Chang CW, Lai YS, Westin E, et al. Modeling human severe combined immunodeficiency and correction by CRISPR/Cas9-enhanced gene targeting[J]. Cell Rep, 2015, 12(10):1668-1677.
- [25] Chien YH, Chiang SC, Chang KL, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population[J]. J Formos Med Assoc, 2015, 114(1):12-16.
- [26] Puck JM, SCID Newborn Screening Working Group. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120(4):760-768.

(责任编辑:张学颖)