

· 病例报告 ·

IL2RG 基因突变致 X-连锁重症联合免疫缺陷病 1 例及家系突变分析

郭红梅,何祖蕙,金玉,林谦

南京医科大学附属儿童医院消化科,江苏 南京 210008

[关键词] IL-2受体 γ 链;重症联合免疫缺陷;基因分析;突变

[中图分类号] R722.11

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)01-162-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20190134

重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)是一种体液免疫与细胞免疫同时存在严重缺陷的疾病,通常T细胞免疫缺陷更为突出。据估计其发病率为1/50万~1/10万,95%患者为男孩,多呈X-连锁隐性遗传,偶有常染色体隐性遗传及散发病例。白介素-2受体 γ 链(interleukin 2 receptor subunit gamma, IL2RG)基因突变引起X-连锁隐性遗传为最常见的突变类型,占全部病例的50%~60%。本文报道1例IL2RG基因突变所致的X-连锁严重联合免疫缺陷病及家系突变分析,以提高儿科医务人员对该疾病的认识。

1 临床资料

患儿,男,8个月15d,因“咳嗽6d,加重1d”入院。患儿6d前接触“感冒”家属后出现咳嗽,初为单声咳,不剧烈,当地医院查血常规:白细胞(WBC) 23.73×10^9 个/L,中性粒细胞(N) 30.94%,淋巴细胞(L) 61.04%,血红蛋白(Hb) 102 g/L,血小板(PLt) 222×10^9 个/L, C反应蛋白(CRP) < 8 mg/L,胸片示“两肺内带弥漫性实变”,予“注射用五水头孢唑林钠(新泰林)、磺苄西林钠”输液治疗1d。1d前患儿咳嗽加重,阵发性咳嗽,较频繁,伴有气喘,咳剧时呕吐2次,为胃内容物含少许黏痰样物质,为进一步治疗收住入院。病程中患儿无发热,无面色青紫及呼吸困难,无咳憋,无烦躁不安。患儿系第1胎第1产,足月顺产,出生体重3.6 kg,生后母乳喂养至今,已添加辅食。患儿3月龄时有“肠炎”病史,5月龄时有“肛周脓肿”病史,外院予中药外涂及坐浴治疗后已治愈。患儿6月龄因“重症肺炎、百日咳样综合征、

急性腹泻病、脓毒症、鹅口疮”于我院住院治疗近1个月后好转出院。已接种卡介苗及乙肝疫苗,父母体健,否认近亲婚配史。入院查体:体温(T) 37.0℃,脉搏(P) 124次/min,呼吸频率(R) 34次/min,体重8 kg,神志清,精神可,额部、躯干可见散在红色皮疹,压之褪色,皮肤黏膜无黄染,浅表淋巴结未及明显肿大,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,口唇不绀,咽稍红,颈软,未及三凹征,两肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音,心音有力,律齐,心率124次/min,各瓣膜听诊区未闻及明显杂音。腹部平软,肝脾肋下未及肿大,未及包块,脊柱四肢无畸形,生理反射存在,病理反射未引出。

实验室检查:血常规:WBC 26.74×10^9 个/L, N 28.1%, L 64.9%, Hb 105 g/L, PLt 256×10^9 个/L, CRP < 8 mg/L。尿、粪常规检查未见异常。X线胸片:两肺内带弥漫性实变。痰未培养出真菌、流感嗜血杆菌及其他致病菌;痰支原体DNA、解脲支原体DNA、沙眼衣原体DNA、结核杆菌DNA均阴性;痰巨细胞病毒DNA 7.22×10^7 拷贝/mL;痰呼吸道腺病毒、副流感I型病毒、副流感II型病毒、副流感III型病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒均阴性;血巨细胞病IgM阳性;血巨细胞病毒DNA 8.33×10^3 拷贝/mL, EB病毒DNA阴性。血沉2 mm/h;降钙素原0.047 ng/mL,血培养:嗜麦芽寡养单胞菌;结核斑点试验及结核菌素试验(PPD)阴性;细胞免疫功能T细胞亚群CD3⁺ 39.28% (59%~84%), CD4⁺ 3.49% (31%~60%), CD8⁺ 31.69% (13%~38%), B细胞CD19⁺ 54.56% (7%~22%), NK细胞亚群CD16/56⁺ 3.22% (6%~27%);体液免疫IgM 0.63 (0.33~0.73) g/

L, IgG 2.92(5.7~13.7)g/L, IgA 0.33(0.21~0.47)g/L。

入院诊断:①重症肺炎,②免疫功能低下?予头孢甲肟加阿奇霉素抗感染治疗后咳嗽改善不明显,出现气急,青紫,予持续正压给氧,美罗培南加夫西地酸抗感染,更昔洛韦抗病毒,患儿气促,青紫改善不明显,血气分析:pH 7.42,氧分压 81 mmHg,二氧化碳分压 39.2 mmHg,氧饱和度 96.1%,碱剩余 0.6 mmol/L;复查胸片提示两肺透亮度减低,两肺满布片絮状高密度影(图1),肺部病变进展快,病变弥漫,肺氧合功能差,因呼吸衰竭转ICU机械通气治疗22 d,查痰白假丝酵母阳性,予卡泊芬净抗真菌,脾多肽调节免疫治疗,同时加强支持治疗,患儿咳嗽好转,肺部体征改善,转入普通病房治疗后出院。

抽取患者及其父母外周静脉肝素抗凝血 3 mL,送武汉康圣达医学检验所进行遗传性免疫相关疾病全基因检测。从受检者外周血中提取基因组DNA,构建基因组文库,然后通过探针杂交捕获与遗传病相关基因的外显子及相邻内含子区域(50 bp),并进行富集。富集的目的基因片段通过下代高通量测序仪进行测序。测序数据运用NextGene V2.3.4软件与UCSC数据库提供的人类基因组hg19参考序列进行比对,并对目标区域的覆盖度和测序质量进行评估。对明确或可能与受检者临床表型相关的基因变异,采用Sanger测序进行验证。外周血标本DNA抽提前,患儿家属填写知情同意书,本研究获

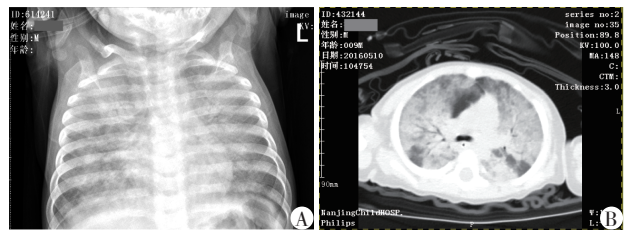


图1 患儿胸片及胸部CT
A:胸片示两侧胸廓对称,气管居中;两肺透亮度减低,满布片絮状高密度影;心影大小外形正常;两膈面及两肋膈角模糊;B:胸部CT示两肺野透亮度不均匀减低,肺内可见广泛的毛玻璃样影,局部见充气支气管征;胸腺影小;心脏及大血管影未见明显异常;胸腔内未见明显积液影。

图1 患儿胸片及胸部CT

得南京儿童医院伦理委员会批准。

基因序列分析结果显示,患儿X染色体IL2RG基因外显子1处半合子点突变(图2A):c.664C>T(胞嘧啶>胸腺嘧啶),导致氨基酸改变 p.R222C(精氨酸>半胱氨酸)。HGMD数据库报道情况:此突变位点报道为致病突变(DM,报道疾病:Immunodeficiency, severe combined, 7557965)。其父亲IL2RG基因未检测出c.664C>T变异(图2B),其母亲IL2RG基因存在c.664C>T变异(图2C)。患者二代的家族系谱分析(图2D)显示先证者突变c.664C>T来源于母亲,符合X连锁隐性遗传病。

2 讨论

X-连锁SCID是T细胞分化障碍伴B细胞数目

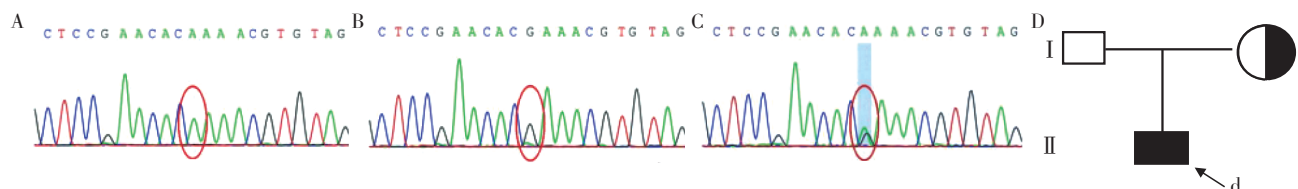


图2 IL2RG基因分析结果
A:患儿chrX:70329171 c.664C>T变异;B:父亲chrX:70329171无变异;C:母亲chrX:70329171 c.664C>T变异;D:重症联合免疫缺陷患儿家系图。

图2 IL2RG基因分析结果

正常或升高但B细胞功能缺失的原发性免疫缺陷病,含有20多种不同的基因缺陷病,分别是IL2RG、白细胞介素7受体 α 链、蛋白酪氨酸激酶3、腺苷脱氨酶、突变激活基因1或2、DNA交联修复蛋白等^[1]。1993年Noguchi等^[2]首次报道X-连锁SCID是由于IL-2RG基因突变所致。IL-2RG为编码IL-2R γ 链的基因。IL-2R γ 链不仅为维持IL-2R复合体完整性及IL-2/IL-2R复合物内化所需,还是IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21等多种细胞因子受体共有的功能组成单位,即共有链,是联系胞膜表面细胞因子结合区域与下

游内细胞信号转导分子之间的纽带,因此IL-2R γ 链的完整性对于机体免疫功能而言至关重要^[3]。

IL-2RG位于Xq13.1有8个外显子,编码全长为369个氨基酸的蛋白质^[4]。目前鉴定出X-连锁SCID患者IL2RG突变有300多种。这些突变大多导致 γ 链功能丧失或蛋白质丢失^[5-6]。根据X-SCID基因数据库(IL2RGbase)显示,IL2RG基因突变主要发生在IL2R γ 链的胞外区^[7],Zhang等^[8]报道的10例中国大陆X-SCID患者IL2RG基因突变也位于胞外区,本研究所报道1个突变也位于胞外区,该突变引起

222位氨基酸缺失将导致肽链结构改变,影响信号传递而导致严重症状。基因变异导致T细胞和NK淋巴细胞计数明显降低,但B淋巴计数升高(所谓的T-B+ NK-表型)^[9]。尽管B淋巴细胞数升高,B细胞表面的生长受体异常,所以B细胞没有功能^[2]。本研究中患儿外周血流式细胞仪检测呈T-B+ NK-重症联合免疫缺陷。

X-连锁SCID发病较早,如果不给予骨髓移植治疗,患儿多有严重或持续性感染,通常在婴儿期死亡。本研究中SCID患儿IL2RG基因分析,诊断明确后成功进行了造血干细胞移植,目前恢复良好。因此,对反复感染患儿筛查重症联合免疫缺陷,进行相关基因分析及指导治疗是必要的。

[参考文献]

[1] Nourizadeh M, Borte S, Fazlollahi MR, et al. A new IL-2RG gene mutation in an X-linked SCID identified through TREC/KREC screening: a case report[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2015, 14(4):457-461

[2] Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans [J]. Cell, 1993, 73(1):147-157

[3] Mou W, He J, Chen X, et al. A novel deletion mutation in IL2RG gene results in X-linked severe combinedimmuno-

deficiency with an atypical phenotype [J]. Immunogenetics, 2017, 69(1):29-38

[4] Tan W, Yu S, Lei J, et al. A novel common gamma chain mutation in a Chinese family with X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID; T(-)NK(-)B(+)) [J]. Immunogenetics, 2015, 67(11-12):629-639

[5] Vihinen M, Arredondo-Vega FX, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency mutation databases [J]. Adv Genet, 2001, 43:103-188

[6] Schmalstieg FC, Goldman AS. Immune consequences of mutations in the human common gamma-chain gene [J]. Mol Genet Metab, 2002, 76(3):163-171

[7] Fugman SD, Muller S, Friedrich W, et al. Mutations in the gene for the common gamma chain (gamma_c) in X-linked severe combined immunodeficiency [J]. Hum Genet, 1998, 103:730-731

[8] Zhang C, Zhang ZY, Wu JF, et al. Clinical characteristics and mutation analysis of X-linked severe combined immunodeficiency in China [J]. World J Pediatr, 2013, 9: 42-47

[9] Kalman L, Lindegren ML, Kobrynski L, et al. Mutations in genes required for T- cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review [J]. Genet Med, 2004, 6(1):16-26

[收稿日期] 2017-11-14

