

• 案例分析 •

伴有 LRRC8A 和 IL2RG 基因突变的原发性
免疫缺陷病 1 例并文献复习徐惠芳¹, 闵亚楠², 张 颖², 陶艳玲^{3△}

(1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁医学院附属医院血液科, 山东 济宁 272029;

3. 济宁医学院附属医院儿科血液肾脏风湿病区, 山东 济宁 272029)

【摘 要】 原发性免疫缺陷病(PID)是一类由于基因突变导致免疫细胞、免疫分子数量异常和(或)功能缺陷的疾病。该病临床表现极为复杂,但其共同表现为反复感染、易患肿瘤和自身免疫性疾病。1 例 3 岁男孩反复感染,检查提示免疫球蛋白、B 细胞水平均显著降低,考虑其存在免疫系统缺陷,最终通过基因组测序发现两个基因 LRRC8A、IL2RG 存在突变。通过对该患儿的病例报道提高了对 PID 的认识,同时说明并支持了基因组测序在疾病准确诊断中的应用潜力。

【关键词】 LRRC8A; IL2RG; 基因突变; 原发性免疫缺陷病; 基因组测序

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.037

中图法分类号:R593.31

文章编号:1009-5519(2024)07-1251-05

文献标识码:B

原发性免疫缺陷病(PID)首次被提出是在 1952 年,布鲁顿发现了由布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)基因突变导致的 X 连锁无丙种球蛋白血症(XLA),目前已发现至少 485 种致病基因^[1]。不同种族和人群报道的发病率不同,随着筛查技术的发展,预计 PID 的发病率为 1/1 000^[2]。尽管 PID 的临床表现高度多变,但许多疾病涉及感染易感性的增加,因此及时诊断和治疗对于预防重大疾病相关的发病率至关重要。对 1 例反复感染并最终通过基因检测诊断为原发性免疫

缺陷病患儿的回顾性分析,以提高对 PID 的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿,男,3 岁,山东省济宁市人半年内因“呼吸道、消化道感染、淋巴结炎”等住院 4 次(图 1)。出生史无异常,目前生长发育无明显异常。父母均健康,非近亲婚配,有一哥哥体健,否认家族性遗传性疾病史。

1.2 实验室检查 免疫球蛋白(Ig)缺乏,B 细胞比例、计数均显著下降,见表 1、2。

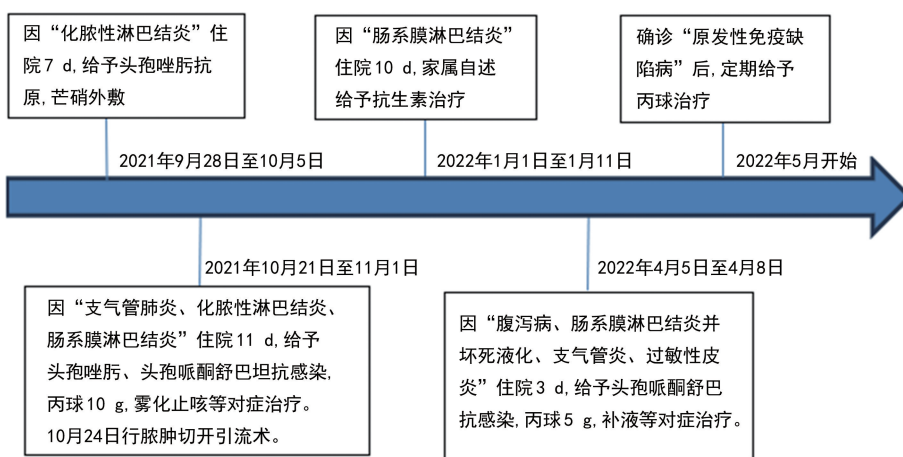


图 1 患儿历次住院情况

表 1 患儿历次住院 Ig 定量(g/L)

项目	2021 年 10 月 22 日	2021 年 10 月 29 日	2022 年 4 月 6 日	2023 年 6 月 11 日	参考范围
IgM	0.13	0.23	0.05	<0.05	0.40~2.30
IgG	<0.30	8.14	1.83	4.77	7.00~16.00
IgA	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	0.70~4.00

1.3 基因分析 本研究经医院医学伦理委员会批准 并获得患儿父母知情同意。抽取患儿的外周血标本

△ 通信作者, E-mail: lingling4976@163.com。

进行脱氧核糖核酸(DNA)提取,应用二代测序技术进行相关基因外显子组测序(康旭检验,血液及免疫缺陷病检测包 Pro)。应用 Sanger 测序进行位点验证。检索 HGMD、Pubmed、Clinvar 等数据库(主要数据库更新时间:HGMD 2021 年 9 月 30 日,OMIM 2021 年 10 月 31 日,HPO 2021 年 10 月 31 日),整理相关文献,参考美国医学遗传学和基因组学学会(ACMG)变异分类指南,对变异进行分类。

基因报告(康旭检验,编号:LC211025 00003001AA1)显示患儿存在 2 个基因、3 个位点的突变,分别为 IL2RG(NM_000206)存在错义变异 c. 759G>T(p. Glu253Asp)(图 2),位于第 6 外显子上,来自杂合的母亲。根据《美国 ACMG 变异分类指南》,此变异符合 PM1+PP3+BS1,临床意义不明确,蛋白功能损伤预测 SIFT 预测可以容忍的, Polyphen2 预测可能有害, MutationTaster 预测致病。LR- RRC8A(NM_019594)存在内含子变异 c. 2157+11C

>T(图 2 左),位于第 3 位内含子上,临床意义不明确(一),此变异来自表型正常的父亲;错义变异 c. 2191C >T(p. Arg731Trp)(图 3),位于第 4 杂志外显子上,来自表型的母亲,根据《美国 ACMG 变异分类指南》,此变异符合 PM1 + PP3,致病证据不充分,但与患者表型相符,不排除致病可能的变异,蛋白质功能损伤 SIFT 预测有害, Polyphen2 预测可能有害, Mutation- Taster 预测致病。患儿的哥哥在这 3 个位点上均未发现变异。

1.4 文献资料复习 分别以“IL2RG、免疫缺陷”“LRRC8、免疫缺陷”为主题词,检索 2013 年 1—7 月中国知网数据库,共检索到 IL2RG 基因突变致原发性免疫缺陷病 9 篇,共 19 例,报道突变位点共 17 个,其中无义突变 3 例,错义突变 10 例,移码突变 5 例,剪切突变 1 例(表 3)^[3-11]。未检索到 LRRC8 基因突变致原发性免疫缺陷病病例。

表 2 患儿历次住院总淋巴细胞亚群

项目	2021 年 10 月 22 日	2021 年 10 月 29 日	2022 年 4 月 6 日	参考范围
总 T 淋巴细胞比例(%)	92.46	95.18	86.15	50~84
自然杀伤淋巴细胞比例(%)	6.43	4.13	13.51	7~40
B 淋巴细胞比例(CD19 ⁺)(%)	0.20	0.15	0.36	5~18
B 淋巴细胞(CD19 ⁺)绝对计数(μL^{-1})	7	3	7	359~2 037
T 抑制淋巴细胞(CD3 ⁺ CD8 ⁺)/总淋巴(%)	47.25	38.07	45.23	15~44
CD4/8 双阴性淋巴细胞比例(%)	9.80	6.20	7.65	0~6

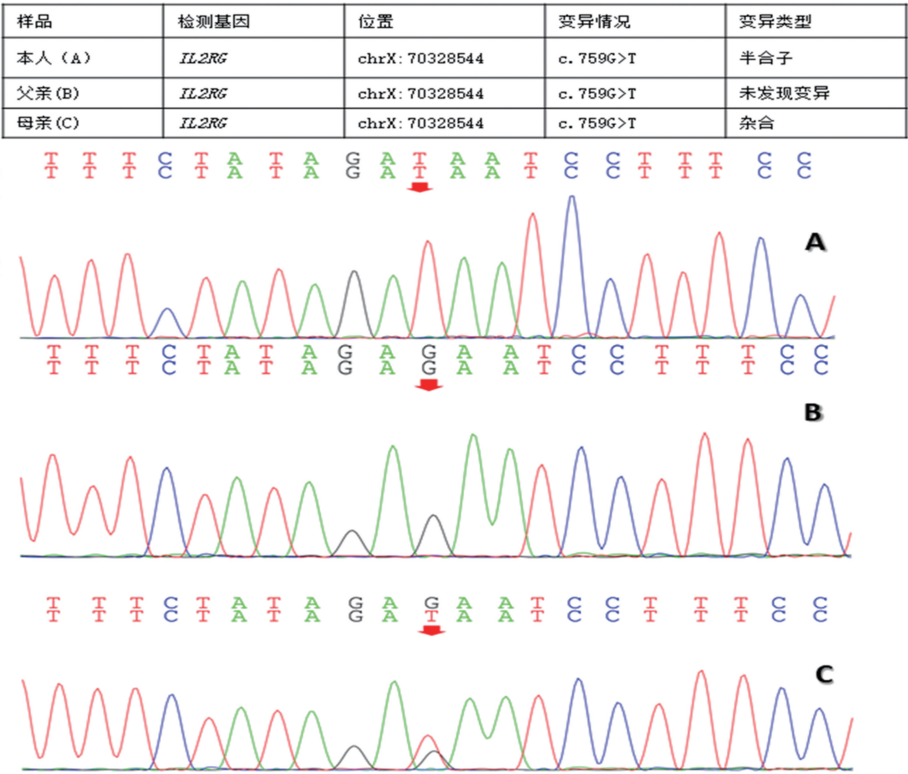


图 2 患儿本人及父母 IL2RG 基因测序图

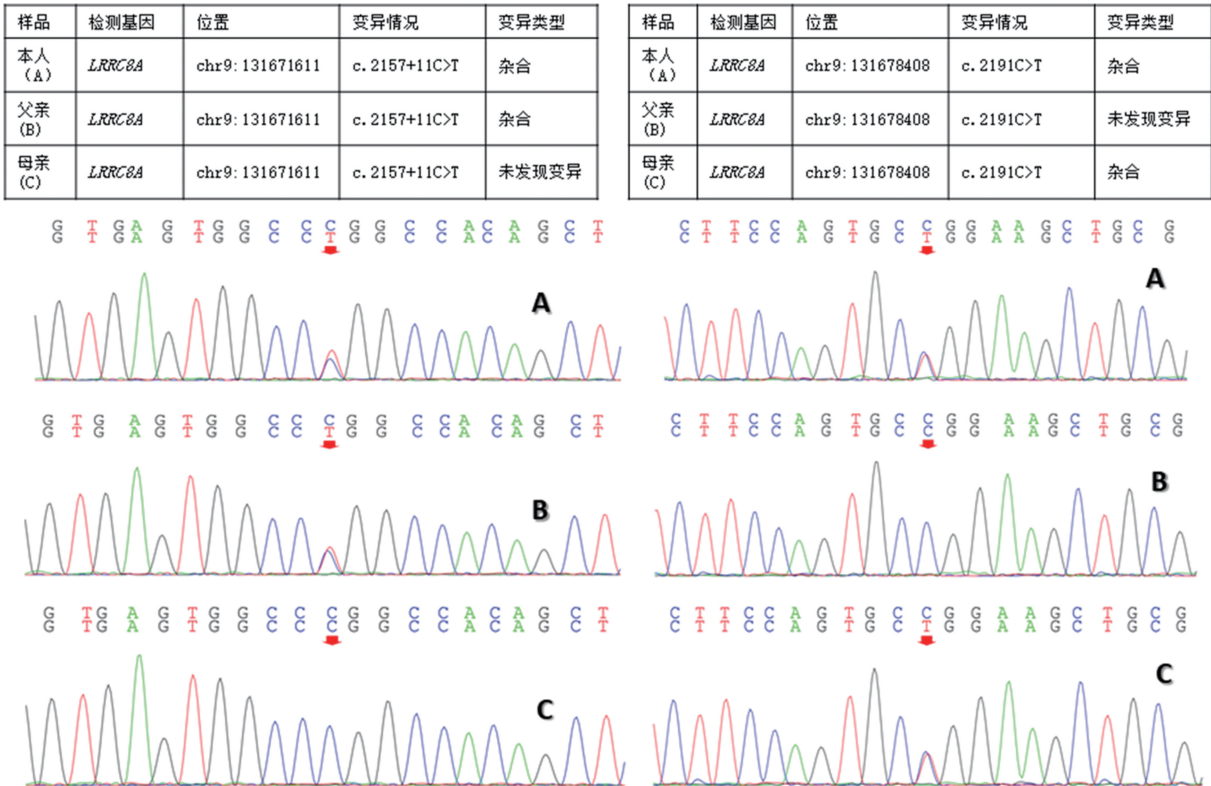


图 3 患儿及父母 LRRC8A 基因测序图

表 3 IL2RG 基因突变患儿基因检测结果

患者	突变基因	外显子/内含子	核苷酸突变	突变性质	氨基酸改变	携带者	参考文献
1	IL2RG	外显子 6	c. 759G>T(p. Glu253Asp)	错义	p. Glu253Asp	母亲	[3]
2	IL2RG	外显子 6	c. 812G>A	错义	p. Gly271Glu	母亲	[4]
3	IL2RG	—	c. 816-819delGATT	移码	p. L273fs * 20	母亲	[5]
4	IL2RG	外显子 5	c. 676C>T	错义	p. Arg226Cys	母亲	[6]
5	IL2RG	—	c. 202G>A	错义	p. Glu68Lys	母亲	[7]
6	IL2RG	—	c. 202G>A	错义	p. Glu68Lys	母亲	[7]
7	IL2RG	外显子 5	c. 676C>T	错义	p. Arg226Cys	母亲	[7]
8	IL2RG	—	c. 646C>T	错义	p. R222C	母亲	[8]
9	IL2RG	—	c. 272dupA	无义	p. Tyr91 *	母亲	[9]
10	IL2RG	—	c. 245-246insC	框移	p. P82Pfs * 15	母亲	[9]
11	IL2RG	—	c. 507delG	框移	p. Q169Qfs * 170	母亲	[9]
12	IL2RG	外显子 4	c. 522G>A	无义	p. Trp174X	母亲	[10]
13	IL2RG	内含子 6	c. 854+4A>G	剪切	—	母亲	[10]
14	IL2RG	外显子 6	c. 854G>A	错义	p. Arg285Gln	母亲	[10]
15	IL2RG	外显子 5	c. 676C>T	错义	p. Arg226Cys	母亲	[10]
16	IL2RG	外显子 4	c. 550G>T	无义	p. Glu184X	母亲	[10]
17	IL2RG	外显子 5	c. 670C>T	错义	p. Arg224Trp	—	[10]
18	IL2RG	外显子 3	c. 361-363delGAG	缺失	p. 121delE	母亲	[11]
19	IL2RG	外显子 4	c. 510-511insGAAC	插入	p. W173X	母亲	[11]

注：—表示无此项。

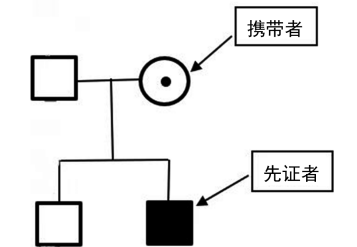


图 4 先证者(患儿)家系遗传图

2 讨 论

PID 以往被认为是罕见病,发病率约为 1/10 000~1/50 000^[12],然而随着诊断技术进步,新的免疫缺陷类型不断被发现,预计 PID 的发病率至少为 1/1 000~1/5 000^[2]。截至 2021 年,PID 更新达 404 种,由 430 种已知的遗传缺陷导致^[12]。PID 具有高度异质性,不同免疫缺陷由免疫系统不同组分异常导致,症状各异,同样疾病不同患者、不同突变方式,免疫表型和临床表现也均有差异^[13]。

1993 年 NOGUCHI 等^[14] 和 PUCK 等^[15] 发现, IL2RG 基因突变可致 X 连锁重症联合免疫缺陷病(X-SCID, PID 的一种类型), 并指出 IL2RG 基因定位于 X 染色体上的 q. 13. 1, 全长 4 145 个碱基, 含有 8 个外显子, 编码 369 个氨基酸的 IL-2R γ 链蛋白, 其对调控 T 细胞、NK 细胞和 B 细胞的分化、发育和成熟起关键作用。IL2RG 基因的突变不可避免地导致 T 淋巴细胞和自然杀伤(NK)细胞及非功能性 B 淋巴细胞的缺乏。在典型的 X-SCID 中, IL2RG 功能的缺乏导致 T 淋巴细胞和自然杀伤(NK)及无功能 B 淋巴细胞几乎完全缺乏。具有错义或其他潜在非功能丧失变异的个体可能患有非典型 X-SCID^[16]。在典型的 X-SCID 中, 患者对细菌和病毒感染高度敏感, 表现出各种症状, 如慢性腹泻、皮疹和生长发育迟缓。此外, B 细胞功能障碍和低丙种球蛋白血症也很常见^[17]。本例患儿存在 IL2RG 基因错义变异 c. 759G>T(p. Glu253Asp), 来源于表型正常的杂合携带者母亲, 符合 X 连锁隐性遗传特征, 且患儿有反复感染的病史, 实验室检查 IgA、IgM、IgG 水平均降低, 符合低丙种球蛋白血症, 但患儿的 T 细胞、NK 细胞比例大致正常, 临床症状不典型。该患儿的基因突变位点, 陈琼华等^[3] 在 2021 首次报道, 结合其报道病例的临床表现, 指出该突变有可能导致一种新的 X 连锁免疫缺陷病的“减弱表型”。

先天性无丙种球蛋白血症属于原发性免疫缺陷病的一种类型, 最常见的病因是 BTK 基因缺陷, 其特征为血清抗体和循环型 B 细胞严重低下或缺失^[18]。然而, AKIHISA SAWADA 等^[19] 在 2003 年的文章中首次报道 LRRC8A 基因突变(白细胞核型分析显示平衡易位, t(9; 20)(q33. 2; q12)) 是引起先天性无丙种球蛋白血症 B 细胞缺陷的原因, 指出 LRRC8 参与 B 细胞发育。该基因位于 9 号染色体, N 端包含 4 个跨膜结构域, C 端含有 1 个单独的富含亮氨酸的元件和 8 个串联重复的含有亮氨酸的元件, 由 20~29 氨基酸组成, 在胸腺细胞 T 淋巴细胞/B 淋巴细胞中均有表达。于玫等^[20] 报道 1 例血行播散性结核病的患儿伴有 LRRC8A 基因点突变(c. 1597C>T, p. 533, R>C), 来自父亲, 指出此突变可能导致 T 淋巴细胞分化和功能障碍, 成为播散性结核病的易感因素。实验室检查提示低免疫球蛋白结合患儿反复感染的临床表现及蛋白功能损伤预测结果推测可能是致病突变。

X-SCID 和无丙种球蛋白血症均属于原发性免疫缺陷病, 分别可由 IL2RG、LRRC8 基因突变导致, 均可表现为 B 淋巴细胞的缺陷和抗体的缺失, 但这 2 种突变同时出现在 1 例儿童身上, 国内外均还鲜见报道。本患儿反复感染、低免疫球蛋白具体是由这 2 个基因中的某个基因突变导致, 还是共同作用, 就目前的检查和结果来看, 尚不能明确, 但毋庸置疑的是, 患儿的免疫功能是存在缺陷的。2019 年《原发性免疫缺陷病免疫球蛋白 G 替代治疗专家共识》^[21] 中提到,

70% 以上的 PID 患者伴有抗体缺陷, IgG 是其重要的治疗手段, 目的是弥补抗体缺陷、预防感染, IgG 替代治疗能显著减少感染次数并降低感染严重性及慢性肺病的风险, 指出伴有抗体缺陷的 PID 是 IgG 替代治疗的绝对指征。本病例“原发性免疫缺陷病”诊断明确后, 定期给予 Ig 治疗, 目前患儿的生长发育良好, 因感染入院次数显著减少。

鉴于 PID 的高度异质性, 单靠临床表现难以做到早期识别和诊断。人类基因组图谱的完成和新一代高通量测序技术的出现, 为疾病病因的研究提供了新方法, 外显子组序列仅占全基因组序列的 1%, 但却涵盖了大约 85% 的疾病基因区域。全外显子测序(WES)技术是目前较为经济有效的 PID 诊断方法, 并被建议作为 PID 一线诊断的方法之一^[22]。本文通过临床诊断、基因检测, 确诊 1 例原发性免疫缺陷病患者, 进一步提高 PID 的认识, 可能丰富了 PID 的基因库, 并为 PID 的发现、诊断、治疗及此类患儿家庭遗传咨询及产前诊断提供了依据。

参考文献

[1] TANGYE S G, AL-HERZ W, BOUSFIHA A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee[J]. Clin Immunol, 2022, 42(7): 1473-1507.

[2] ZHANG Q, FRANGE P, BLANCHE S, et al. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies[J]. Curr Opin Immunol, 2017, 48: 122-133.

[3] 陈琼华, 郑敬阳, 张谭, 等. IL2RG 基因新突变致 X-连锁联合免疫缺陷 1 例[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(5): 836-838.

[4] 王高伟, 刘磊, 肖梦君, 等. IL2RG 变异致重症联合免疫缺陷病的临床表现和基因分析[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(2): 122-124.

[5] 张慧, 袁远宏, 欧阳文献, 等. IL2RG 基因新突变致重症联合免疫缺陷病的临床表型和基因分析[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(8): 591-593.

[6] 来玲宇, 黄志恒, 游洁玉, 等. 基因突变致婴儿类炎症性肠病结肠炎一例报道并文献复习[J]. 中华炎症肠病杂志, 2019, 3(2): 149-153.

[7] 谭建强, 严提珍, 黄钧, 等. X-连锁严重联合免疫缺陷综合征家系 IL2RG 基因突变研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(4): 97-100.

[8] 郭红梅, 何祖蕙, 金玉, 等. 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[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(1): 162-164.

[9] 王辉, 刘洋, 陈丽媛, 等. 三个 X-连锁重症联合免疫缺陷病家系的 IL2RG 基因新突变及产前诊断

- [J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(8): 3-6.
- [10] 刘静. 11 例重症联合免疫缺陷病临床及基因诊断[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [11] 孔祥东, 刘宁, 徐学聚, 等. IL2RG 基因新突变致 X-连锁重症联合免疫缺陷病二例及产前诊断研究[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(16): 1227-1231.
- [12] TANGYE S G, AL-HERZ W, BOUSFIHA A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee[J]. Clin Immunol, 2020, 40(1): 24-64.
- [13] NOTARANGELO L D. Primary immunodeficiencies[J]. Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2Suppl2): S182-194.
- [14] NOGUCHI M, YI H, ROSENBLATT H M, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans[J]. Cell, 1993, 73(1): 147-157.
- [15] PUCK J M, DESCHÊNES S M, PORTER J C, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain maps to Xq13.1 and is mutated in X-linked severe combined immunodeficiency, SCIDX1. [J]. Hum Mol Genet, 1993, 2(8): 1099-1104.
- [16] FUCHS S, RENSING-EHL A, ERLACHER M, et al. Patients with T^+ /low NK^+ IL-2 receptor γ chain deficiency have differentially-impaired cytokine signaling resulting in severe combined immunodeficiency. [J]. Eur J Immunol, 2014, 44(10): 3129-3140.
- [17] ALLENSPACH E J, RAWLINGS D J, PE-TROVIC A, et al. X-Linked severe combined immunodeficiency[M]. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, 2003: 112-123.
- [18] TSUKADA S, SAFFRAN D C, RAWLINGS D J, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia[J]. Cell, 1993, 72(2): 279-290.
- [19] SAWADA A, TAKIHARA Y, KIM J Y, et al. A congenital mutation of the novel gene LRRC8 causes agammaglobulinemia in humans [J]. Clin Invest, 2003, 112(11): 1707-1713.
- [20] 于玫, 邹映雪, 马翠安, 等. 血行播散性结核病并 LRRC8A 基因点突变 1 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(4): 309-311.
- [21] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 原发性免疫缺陷病免疫球蛋白 G 替代治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(12): 909-912.
- [22] 陈乡, 王慧君, 周文浩. 全外显子测序技术检测在原发性免疫缺陷病诊断中的应用[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2): 194-203.

(收稿日期: 2023-11-14 修回日期: 2024-01-18)

• 案例分析 •

1 例上尿路上皮癌伴单侧肾切除患者治疗方案分析

张金霞¹, 宋 霞^{2△}(1. 青海省人民医院药学部静脉用药调配中心, 青海 西宁 810000; 2. 兰州大学第二医院
临床药学部, 甘肃 兰州 730030)

[摘要] 目的 通过对上尿路上皮癌伴单侧肾切除患者术后肾功能的代偿变化及辅助化疗药物治疗过程进行分析, 为此类特殊肿瘤患者后续药物治疗特别是肾毒性比较大的药物选择及剂量调整提供参考依据。**方法** 结合 1 例上尿路上皮癌伴单侧肾切除患者在术后辅助化疗的病例, 依据循证学证据对化疗方案选择的合理性、药物剂量大小等进行分析, 关注药物不良反应。**结果** 患者化疗方案选择合理, 该患者肾小球滤过率为 $60.15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 为轻度肾功能受损, 查阅相关文献该患者后期的肾功能保持相对稳定状态, 目前该患者的给药方案和剂量无需调整, 但必须要加强肾功能的监测。**结论** 临床药师参与尿路上皮癌患者的临床治疗实践, 对患者的用药进行监护, 提高药物治疗的安全性和有效性。

[关键词] 尿路上皮癌; 辅助化疗; 肾功能变化; 不良反应; 药学监护**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.038**中图法分类号:** R9**文章编号:** 1009-5519(2024)07-1255-04**文献标识码:** B

尿路上皮癌(UTUC)是第四大常见的恶性肿瘤^[1]。发生于肾盂、输尿管的上尿路上皮癌是一种少

见的泌尿系肿瘤, 其发病率占整个泌尿系肿瘤的 $5\% \sim 10\%$ ^[2-3]。MARGULIS 等^[4]报道 UTUC pT2