

- 2018, 222(4):e13047. DOI: 10.1111/apha.13047.
- [13] 许益芬, 陈胜东, 王达飞, 等. 鼻咽癌根治性放疗后发生远处转移患者的预后及其影响因素分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(36):5059-5061.
- [14] LOGOZZI M, CAPASSO C, DI RAIMO R, et al. Prostate cancer cells and exosomes in acidic condition show increased carbonic anhydrase IX expression and activity [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2019, 34(1):272-278.
- [15] 陈少坚, 覃强, 赵淑芬. 鼻咽癌放疗患者心理及健康与应对方式的调查研究[J]. 河北医药, 2017, 39(1):57-59.
- [16] 王琳, 杨智钧, 徐秋萍. 碳酸酐酶IX抗体在制备抗肿瘤靶向制剂中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(7):1035-1041.
- [17] 王亚波, 徐鸣, 张瑞敬, 等. GLUT-1和MCT-4与CAIX在喉鳞状细胞癌中的初步研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(7):510-514, 519.
- [18] 李新, 刘薇, 牛冰, 等. CA IX在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(17):42-45.
- (收稿日期:2020-02-29, 修回日期:2020-03-27)

引用本文: 邓谷霖, 徐红冰. 反复肺部感染的X-连锁无丙种球蛋白血症诊疗与基因报告分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(5):1019-1022. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.05.040.

◇临床医学◇



## 反复肺部感染的X-连锁无丙种球蛋白血症诊疗与基因报告分析

邓谷霖<sup>1,2</sup>, 徐红冰<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>上海交通大学附属第一人民医院临床药学科, 上海 200080;

<sup>2</sup>西南医科大学附属中医医院静脉用药调配中心, 四川 泸州 646000

通信作者: 徐红冰, 女, 主任药师, 研究方向为临床药学, Email: 991317709@qq.com

**摘要:** 目的 提高医务人员对X-连锁无丙种球蛋白血症的认识, 防范此类病人可能并发的疾病, 指导对该类病人的防治宣教。方法 对2020年1月西南医科大学附属中医医院收治的1例长期反复呼吸道感染伴血清IgA、IgG、IgM明显降低的免疫缺陷青年病人采用芯片捕获高通量测序方法检测其全血, 并对其检测结果进行分析解读。结果 检测报告提示在受检者中检出Bruton酪氨酸激酶(BTK)基因的致病突变, 从而导致无丙种球蛋白血症, 为X染色体隐性遗传。结论 该病人长期反复呼吸道感染和免疫球蛋白低下与BTK基因致病突变有密切关系, 其相应核苷酸变化c.763C>T(p.Arg255Ter)为首次报道, 对其父母和子女都应进一步开展免疫功能筛查和生活宣教。

**关键词:** X连锁联合免疫缺陷疾病; 丙种球蛋白缺乏血症; X-连锁无丙种球蛋白血症; 免疫缺陷; 酪氨酸激酶基因

### Analysis of the diagnosis and genetic report of a case of X-linked agammaglobulinemia with recurrent pulmonary infection

DENG Gulin<sup>1,2</sup>, XU Hongbing<sup>1</sup>

Author Affiliations:<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacy, The First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China; <sup>2</sup>Intravenous Drug Dispensing Center, The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

**Abstract:** **Objective** To improve medical staff's awareness of X-linked agammaglobulinemia (XLA), prevent possible complications of such patients, and guide the prevention and education of such patients. **Methods** In January 2020, the whole blood of a young immunocompromised patient with long-term recurrent respiratory tract infection and significantly decreased serum IgA, IgG, and IgM who was admitted to the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University was detected by CHIP capture high-throughput sequencing. Analysis and interpretation of the test results. **Results** The test report indicated that a pathogenic mutation in the Bruton tyrosine kinase (BTK) gene was detected in the subject, resulting in agammaglobulinemia, which was X chromosome recessive inheritance. **Conclusions** The patient's long-term repeated respiratory tract infection and low immunoglobulin levels are closely related to the pathogenic mutation of the BTK gene. The corresponding nucleotide change c.763C > T (p.Arg255Ter) is the first report, and further research should be carried out for both parents and children. Immune function screening and life education.

**Key words:** X-linked combined immunodeficiency diseases; Agammaglobulinemia; X-linked agammaglobulinemia; Immunodeficiency; Tyrosine kinase gene

X-连锁无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia, XLA)是由于人类X染色体上基因突变导致的B淋巴细胞发育障碍引起的原发性免疫缺陷病,为原发性B细胞缺陷的典型代表,也称先天性低丙种球蛋白血症<sup>[1]</sup>。该病为X连锁隐性遗传病,发病率约为二十万分之一<sup>[2]</sup>,仅见于男性青少年,其实实验室检查特征为外周血缺乏血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)下降,甚至可能低于检测下限。该病常规项目不易查出,容易漏诊误诊,使用芯片捕获高通量测序方法检测Bruton酪氨酸激酶(BTK)基因能及时确诊。该类病人最突出的临床表现为反复严重的感染<sup>[3]</sup>,尤以呼吸道感染最为常见,甚至可危及生命,可定期静注人免疫球蛋白提高病人免疫力,改善生活质量。现就1例反复肺部感染的免疫力低下青年病人的临床诊疗过程和基因检测报告进行分析如下。

### 1 病例资料

男,30岁,身高168 cm,体质量51 kg,体质量指数(BMI)18.1 kg/m<sup>2</sup>,因咳嗽、咳痰伴喘息1个月,加重1周于2020年1月入住西南医科大学附属中医医院呼吸内科。既往史:病人自述从小易感冒、并伴发热、咳嗽伴深部黄绿色浓痰,病情反复,病程较长,曾多次诊断支气管肺炎入院,平均每年1次,曾予以莫西沙星、头孢菌素、阿米卡星、万古霉素、亚胺培南西司他丁等多种抗菌药物(具体不详)治疗后好转。入院检查,体温37.8℃,心率85次/分,呼吸频率25次/分,血压93/62 mmHg,双肺呼吸音粗,可闻及哮鸣音及湿性啰音。实验室检查,白细胞计数(WBC)24.17×10<sup>9</sup>/L↑,中性粒细胞计数(NEU)19.55×10<sup>9</sup>/L↑,中性粒细胞比例(NEU-R)80.90%↑,血小板计数(PLT)336×10<sup>9</sup>/L, C反应蛋白(CRP)100.95 mg/L↑,降钙素原(PCT)2.19 μg/L↑,总蛋白(TP)49.0 g/L↓,白蛋白(ALB)30.8 g/L↓,球蛋白(GLO)16.2 g/L↓。血气分析示pH 7.45,氧分压50.0 mmHg↓,二氧化碳分压26.2 mmHg↓,血红蛋白浓度10.7 g/dL↓,氧饱和度(SO<sub>2</sub>)87.5%↓,提示I型呼吸衰竭。CT示双肺多发感染伴实变。痰培养结果提示流感嗜血杆菌(3+),β-内酰胺酶阳性,头孢呋辛、左氧氟沙星、氯霉素、复方新诺明等耐药,阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、氨曲南、头孢曲松、美罗培南等敏感。入院诊断:双肺炎、I型呼吸衰竭。

### 2 治疗经过

入院后,完善三大常规、电解质、肝功、肾功、血气分析等辅助检查,并在给予抗菌药物治疗前,留取血培养、痰培养等进行病原学检查。考虑到病人

多次肺部感染入院,结合病人用药史,在使用头孢呋辛治疗3 d无好转后改用碳青霉烯类药物(比阿培南0.3 g,每8小时1次,静脉滴注)广覆盖抗感染,并进行免疫球蛋白定量测定。病人免疫球蛋白水平极低(表1),提示病人有免疫缺陷症,且结合病史高度怀疑为原发性免疫缺陷,随即静脉滴注人免疫球蛋白(5 g,每天1次)10 d,并送检血液样本通过芯片捕获高通量测序进行单基因遗传病基因检测。10 d后,再次测定IgG 5.58 g/L, IgA 0.26 g/L, IgM 0.18 g/L,虽仍未达到正常水平,但IgG已有较大提升,且病人精神状态有明显好转。第14日,病人体温恢复正常且稳定,感染已基本得到控制。第22日,复查胸部CT,双肺仍有感染,但与入院时相比左肺上叶与右肺炎变病灶减少。复查感染指标,WBC 10.06×10<sup>9</sup>/L↑, NEU 5.27×10<sup>9</sup>/L, NEU-R 52.40%, CRP 4.89 mg/L, PCT 0.03 μg/L,除白细胞仍稍微偏高,其余均已恢复正常。第23日,病人偶有咳嗽、咳痰,生命体征平稳,神志清晰,精神状态佳,双肺呼吸音清晰,未闻及明显干湿性啰音,病情明显好转出院。

### 3 检查结果

**3.1 免疫功能检查结果** 该病人血清IgG、IgA、IgM均显著降低,外周血T细胞CD3<sup>+</sup>上升,CD4<sup>+</sup>正常,CD8<sup>+</sup>上升,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>下降,提示病人有免疫缺陷症,但具体原因尚不明确。见表1。

表1 反复肺部感染的X-连锁无丙种球蛋白血症1例免疫功能检测结果

免疫功 能检测	细胞免疫/%				体液免疫/(g/L)		
	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	IgG	IgA	IgM
病人值	94.6↑	41.6	50.2↑	0.83↓	0.33↓	0.067↓	0.041↓
正常值	67~83	33~48	20~34	1.0~2.3	8~15	0.8~2.9	0.7~2.2

**3.2 BTK基因检测结果** 病人为免疫缺陷症,根据该疾病采取芯片捕获高通量测序检测方法检测的基因为ICOS, TNFRSF13B, CD19, TNFRSF13C, MS4A1, CD81, CR2, LRBA, IL21, NFKB2, IKZF1, ATP6AP1, ZAP70, STAT1, IRF8, IL2RA, IL2RG, ISG15, ADA, RAG1, RAG2, DCLREIC, IL7R, JAK3, PTPRC, ZBTB24, TRNT1, NFKBIA, ATM, SP110, LIG4, PNP, AK2, BTK, IGLL1, CD79A, BLNK, LRRC8A, CD79B, PIK3R1, RAC2, FCN3, LAMTOR2, SH2DIA, CORO1A, ORAI1, STIM1, CARD11, MALT1, UNC119, PIK3CD, IKBKB, TNFRSF4, CD3G, CD3E, CD3D, FCGR3A, GATA2, LCK, PGM3, CD247, PRKDC, IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1,

IKBK, CYBB, TYK2, MAGT1, STK4, NHEJ1, GFI1, HAX1, G6PC3, VPS45, AICDA, CD40, UNG, DNMT3B, STAT5B, MYO5A, RAB27A, MLPH, FOXN1, CXCR4, CFI, CFB, CFD, C1S, C2, C3, C5, C4A, C4B, C6, C7, C8A, C8B, C9, ITGB2, SLC35C1, FERMT3, SLC37A4, TAZ, VPS13B, SBDS, LYST, CASP8, TMC6, TMC8, MEFV, NLRP3, IL10RB, IL10RA, RNF168, MASP1, COLEC11, TAP1, RFXAP, TAP2, RFX5, RFXANK, CD59, MASP2, TAPBP, CIITA, CEBPE, FADD, FOXP3, LPIN2, IL1RN, WAS, WIPF1, DOCK8, STAT3, DSG1, NLRP12, PLCG2, TNFAIP3, PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, ADAM17, EGFR, FAS, CASP10, PRKCD, XIAP, ITK, CD27, MVK, CFP, MYD88, ITCH, NRAS, MPO, SPINK5, CD40LG, ELANE, ASAH1, NOD2, IRAK4, FASLG。BTK 基因检测结果:参考序列为 NM\_000061,核苷酸变化为 c.763C>T,氨基酸变化为 p.Arg225Ter,基因亚区为 EX8/CDS7,杂合性为半合子,染色体位置为 chrX:100615569,变异类型为致病突变。结果显示,在受检者中检出人类 BTK 基因的半合子致病突变 c.763C>T(p.Arg225Ter),编码区第 763 位核苷酸胞嘧啶变异为胸腺嘧啶,导致氨基酸改变,并导致了病人的无丙种球蛋白血症,该位点在正常人中发生的概率极低,为 X 染色体隐性遗传病,且未查见任何相关报道。本次基因检测目标区捕获高通量测序参数:样本编号为 18B0016176,目标基因数为 169,目标区长度为 384 521 bp,目标区覆盖度为 99.98%,目标区平均深度为 215.58X,目标区平均深度>30X 位点所占比例为 99.45%。

**3.3 病人父母基因验证结果** 经 Sanger 验证,病人父亲无此突变,病人母亲为杂合,提示该病人存在的 BTK 基因半合子突变来自母亲,验证位点为 BTK ;NM\_000061;c.763C>T;p.Arg225Ter。基因验证结果见图 1。

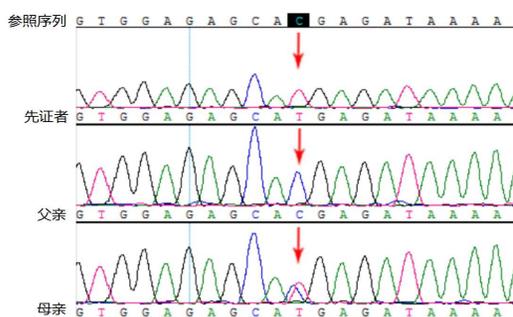


图1 反复肺部感染的X-连锁无丙种球蛋白血症病人父母基因验证结果

## 4 讨论

**4.1 XLA 病人的临床表现** XLA 最早在 1952 年由 Bruton 首次发现,又称 Bruton 无丙种球蛋白血症。病人临床表现与普通感染差异较小,通过常规检查不易发现,容易漏诊<sup>[4]</sup>,其最主要的临床表现为长期反复感染,以呼吸道为主,其他部位也有发生。有国外文献报道 XLA 病人最常见的并发症为鼻窦炎,还可并发关节炎、鼻窦炎、骨髓炎、脑膜炎等<sup>[5-6]</sup>,表明 XLA 仍然存在明显个体差异,这可能与基因突变位点有着密切关系,但由于该类疾病非常罕见,样本量小,临床缺乏相关研究。因此我们在临床中还需要加提高该疾病的认识,及时确诊,防止可能产生的并发症。

**4.2 基因检测方法评价** 芯片捕获高通量测序方法以受检者血液来源的基因组 DNA 为检测材料,首先将 DNA 打断并制备文库,然后通过芯片对目标基因编码区及临近剪切区的 DNA 进行捕获和富集,最后使用高通量测序平台进行突变检测。本方法适用于点突变及 20 bp 以内的缺失插入突变(微小突变)以及外显子水平的纯合型缺失检测,不适用于杂合性基因大片拷贝数变异、动态突变及复杂重组等特殊类型突变的检测,也不适用于检测基因组结构变异(例如大片段缺失、复制与倒位重排)、大片段杂合插入突变(如 Alu 介导的插入)及位于基因调节区及深度内含子区的突变。另外,由于部分基因存在高重复低复杂度区域或假基因,以致检测不能完全覆盖其所有外显子区,但总体覆盖度可达 95% 以上。

**4.3 该病人的家族遗传分析** XLA 为 X 染色体隐性遗传病,发生率大约为 1:200 000,免疫缺陷病人的基因突变目前已知的已达到 300 个<sup>[7]</sup>。以 A 表示该遗传病显性基因,a 表示该遗传病隐性基因。该病人为男性半合子突变,基因型为 X<sub>a</sub>Y,母亲为女性杂合,基因型为 X<sub>A</sub>X<sub>a</sub>,父亲无此突变,基因型为 X<sub>A</sub>Y。该父母若生育男孩,则有一半的概率继承突变基因,表现为隐性遗传病;若生育女孩,则有一半的概率继承突变基因,表现正常,但为隐性基因携带者。本例病人即为发病男性,当其成人后与一正常女性生育男孩,则均为正常者,若生育女孩,则均为隐性基因携带者,因此,需为病人做好家族遗传咨询工作。

**4.4 对 XLA 病人的宣教** 由于 XLA 病人免疫球蛋白缺乏,需定期补充免疫球蛋白,以此来预防感染。对于原发性免疫球蛋白缺陷症,首先是预防,加强病人宣教,增强病人对抗疾病的信心,保持病人乐观心态;注重饮食营养均衡,多补充蛋白含量高的

食物;适度合理运动,增强自身抵抗力;保证睡眠,科学合理安排作息,不过度劳累;保持室内通风和良好的卫生习惯。其次,可采用替代疗法定期补充免疫球蛋白<sup>[8]</sup>,主要是IgG,其治疗剂量应根据病人免疫球蛋白水平、不良反应、自身耐受性以及经济条件等个性化定制。该病人出院后在治疗团队的建议下,按照相关指南<sup>[9]</sup>每个月定期输注人免疫球蛋白2.5 g×10瓶(500 mg/kg),并在饮食上进行调整,大量补充鱼肉、鸡蛋等优质蛋白,随访半年,未再复发严重感染。有研究表明<sup>[10]</sup>,采用免疫球蛋白对患儿进行早期替代治疗(400 mg/kg),每月1次,随访6个月,严重细菌感染发生率明显降低,保持其IgG>5 g/L时,呼吸道感染可明显减少;保持IgG>8 g/L,感染导致的支气管扩张率明显下降。若发生感染后应及时使用抗菌药物治疗,尽早控制住感染,缓解症状。再次,若条件允许,可采用干细胞移植或基因治疗进行免疫重建,以彻底纠正免疫缺陷症状。

**4.5 替代疗法分析** 免疫替代疗法对病人疾病的康复非常重要,能使病人获得最好的疗效并减少不良副作用的发生。但不同的免疫球蛋白制剂在稳定性、抗体浓度、生产工艺等方面均差异有统计学意义<sup>[11]</sup>,不同病人的病史、药代动力学情况、经济情况、医疗保险等因素也会不同<sup>[12]</sup>,这就需要治疗团队结合病人病情选择最佳药物剂型和给药途径,制定个性化的免疫治疗方案<sup>[13]</sup>。常见的免疫替代疗法根据给药途径主要分为静脉输注人免疫球蛋白和常规皮下注射人免疫球蛋白两种<sup>[14]</sup>。该病人静脉通路正常,肾功能良好,无糖尿病和心血管病史,无免疫球蛋白耐受和过敏现象,经济承受能力尚可,有医疗保险,最终治疗团队为该病人选择了静脉滴注人免疫球蛋白(pH4)(5 g,每天1次),连续10 d静脉滴注,但为了避免与其他药物发生反应,需在使用前后进行冲管。

## 5 小结

XLA的主要临床特征为丙种球蛋白减少、免疫功能低下,易导致呼吸道反复感染,气道遭受破坏,进一步发展恶化。因此,应提高对XLA的认识,对有类似症状或有明确家族史的病人应及时进行免疫球蛋白和T淋巴细胞亚群检测,根据检测结果判断是否需进一步进行相关基因测定,并对病人开展遗传咨询及家庭成员免疫功能检测。通过早发现、早治疗,及时控制症状,改善病人健康情况,同时,根据免疫球蛋白的药效、药动学特性制定免疫球蛋白制剂替代疗法方案<sup>[15]</sup>,优化治疗的成本效益比。

## 参考文献

- [1] ESENBAGA S, CAGDAS D, OZGUR TT, et al. Clinical and genetic features of the patients with X-linked agammaglobulinemia from turkey: single-centre experience [J]. Scand J Immunol, 2018, 87(3): 12647.
- [2] VÁNCSA A, TÓTH B, SZEKANECZ Z. BTK gene mutation in two non-identical twins with X-linked agammaglobulinemia associated with polyarticular juvenile idiopathic arthritis [J]. Isr Med Assoc J, 2011, 13(9): 579-580.
- [3] ZELM MCVAN, PUMAR M, SHUTTLEWORTH P, et al. Functional antibody responses following allogeneic stem cell transplantation for TP53 mutant pre-B-ALL in a patient with X-linked agammaglobulinemia [J]. Front Immunol, 2019, 10: 00895.
- [4] 丁星梅,张冲,林毅. 5例儿童X连锁无丙种球蛋白血症报告及基因特征分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3): 65-69.
- [5] SUKUMARAN S, MARZAN K, SHAHAM B, et al. A child with x-linked agammaglobulinemia and enthesitis-related arthritis [J]. Int J Rheumatol, 2011, 2011: 175973. DOI: 10.1155/2011/175973.
- [6] YANG L, WU EY, TARRANT TK. Immune gamma globulin therapeutic indications in immune deficiency and autoimmunity [J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2016, 16(8): 55.
- [7] STRAY PA, SORTE HS, SAMARAKOON P, et al. Primary immunodeficiency diseases: genomic approaches delineate heterogeneous mendelian disorders [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017, 139(1): 232-245.
- [8] 毛华伟,赵晓东. 进一步加强免疫球蛋白G替代治疗原发性免疫缺陷病 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(1): 1-3.
- [9] BONILLA FA, KHAN DA, BALLAS ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency [J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(5): 1186-1205. e1-78. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
- [10] 师丽晓,罗丹青,师晓东. X-连锁无丙种球蛋白血症BTK基因突变1例并文献复习 [J]. 中国医刊, 2017, 52(2): 57-60.
- [11] ZUERCHER AW, SPIRIG, MABAZ, et al. IVIG in autoimmune disease-potential next generation biologics [J]. Autoimmunity Reviews, 2016, 15(8): 781-785.
- [12] PEDERSEN CA, SCHNEIDER PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration 2014 [J]. Am J Health Syst Pharm, 2015, 72(13): 1119-1137.
- [13] PAUTHNER M, YEUNG J, ULLMAN C, et al. Antibody engineering & therapeutics, the annual meeting of the antibody society december 7: 10, 2015, San Diego, CA, USA [J]. MAbs, 2016, 8(3): 617-652.
- [14] 张巍,徐继轩,叶生亮,等. 皮下注射免疫球蛋白的发展及临床应用 [J]. 中国药房, 2020, 31(3): 378-384.
- [15] 赵爽,徐宏,李沁园. 临床药师在制定免疫球蛋白制剂治疗原发性免疫缺陷性疾病合理用药方案中的作用 [J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(3): 341-346.

(收稿日期:2020-04-07,修回日期:2020-05-09)