

17例 X-连锁无丙种球蛋白血症临床表型分析

贺建新,赵顺英,江载芳

(北京儿童医院呼吸科,北京 100045)

[摘要] 目的 分析17例单中心临床诊断的X连锁无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia, XLA)的临床表型特点。方法 2000年1月至2007年4月北京儿童医院住院患儿,根据临床反复感染表现、血IgG < 2g/L、外周血成熟B淋巴细胞缺失或明显降低(< 1%)诊断为XLA者,分析临床特点,总结规律。结果 首次诊断年龄平均为7.7岁,88.2%患儿首次诊断年龄>6岁。首次出现症状年龄平均为4.2岁,11.8%患儿首次出现症状年龄<1岁,17.6%患儿首次出现症状年龄为1~2岁。64.7%患儿首发症状为呼吸系统感染,大部分患儿均以此为主诉入院。35.3%患儿有关节炎表现。皮肤及软组织感染少见于<1岁年龄组。大年龄组患儿可出现突发败血症和/或深位部感染。结论 该组患儿发病年龄及首次诊断年龄均较迟,呼吸系统感染为最常见的主诉,关节炎的比例较高。>1/2的患儿血CD4⁺T细胞减少,CD8⁺T细胞增加,CD4/CD8比例倒置,NK细胞减少。

[中国当代儿科杂志,2008,10(2):139-142]

[关键词] 原发性无丙种球蛋白血症;酪氨酸激酶;X-连锁;儿童

[中图分类号] R593;R596.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)02-0139-04

Clinical features of 17 cases of X-linked agammaglobulinemia

HE Jian-Xin, ZHAO Shun-Ying, JIANG Zai-Fang. Department of Respiration, Beijing Childrens' Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100045, China (Email: hejianxin70@163.com)

Abstract: Objective To investigate clinical features of X-linked agammaglobulinemia (XLA) in children. **Methods** The medical records of 17 children with XLA between January 2001 and April 2007 were reviewed. **Results** The age at first diagnosis in 88.2% of patients was more than 6 years, with a mean of 7.7 years. Twelve patients (70.6%) presented first symptoms over 2 years old, with a mean of 4.2 years. Respiratory infections as first symptoms and complaints occurred in 64.7% of the patients and 35.3% of the patients presented with polyarthritis. Skin and soft tissue infections were rarely seen in less than 1 year old group children. Abrupt sepsis and abscess in deep tissues were seen in the older children. CD4⁺T cells decreased and CD8⁺T cells increased in 9 patients and an inversed ratio of CD4⁺/CD8⁺ was observed in 11 patients. **Conclusions** Both the age presenting first symptoms and the age at first diagnosis in children with XLA in this study were later than the reported data. Respiratory infection was the most common manifestation. High prevalence of polyarthritis was observed. Abnormal T cell phenotypes occurred in more than one half of patients.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(2):139-142]

Key words: Primary agammaglobulinemia; Bruton's tyrosine kinase; X-linked; Child

二十世纪五十年代前,重症感染常见,人们对免疫缺陷病知之甚少。随着科技进步,人们逐渐认识到一部分人对感染有遗传敏感性。近五十年,对原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency, PID)的认识出现质的飞跃。PID为单基因遗传病,按照国际分类标准,分为七大类,原发性体液免疫缺陷病为发病率最高的类型之一,其中大部分病人的发病机制为前B淋巴细胞发育缺陷,酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)缺陷导致的X连锁

无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia, XLA),占85%。本文总结我院临床诊断的XLA住院患儿病历,分析临床表型特点,为儿科医师提供更详尽的资料。

1 对象和方法

1.1 病例的选择

选择2000年1月至2007年4月于北京儿童医

[收稿日期]2007-07-30;[修回日期]2007-09-09

[作者简介]贺建新,女,博士,副主任医师。主攻方向:儿科呼吸系统疾病。

院各病房住院诊断为 XLA 的患儿。

1.2 XLA 的临床诊断依据

临床诊断依据:①男性;②有反复较严重细菌感染(呼吸道、胃肠道、皮肤及其他深部感染),抗生素治疗效果不佳;③伴或不伴有自身免疫性疾病;④伴或不伴有母系家族中有类似疾病表现的男性患者^[1]。最主要辅助诊断依据为血 IgG < 2 g/L 及外周血成熟 B 淋巴细胞缺失或明显降低 (< 1%)^[2]。

1.3 常规免疫学分析

血清免疫球蛋白测定采用 IgM IMMAGE 试剂盒用双光径免疫浊度分析仪(美国,贝克曼公司)进行分析。血 CD 测定采用荧光标记的抗 CD19, CD3, CD4, CD8, CD56 的单克隆抗体(美国,贝克曼公司),用流式细胞仪进行分析。

2 结果

2.1 人口统计学

均为汉族,临床特点及籍贯见表 1。

2.2 临床表现

首次诊断年龄最小者为 3 岁,最大者为 11 岁,平均为 7.7 岁,88.2% 患儿首次诊断年龄 > 6 岁。首次出现症状年龄最早者为 0 岁,最迟者为 8 岁,平均为 4.2 岁,11.8% 患儿首次出现症状年龄 < 1 岁,17.6% 患儿首次出现症状年龄为 1~2 岁(表 2)。

首发症状为呼吸系统感染者共 11 例,占总病人数的 64.7%,大部分患者均伴有呼吸系统症状;首发症状为关节炎者共 2 例,伴有者 4 例,占总病人数的 35.3%;首发症状为肠炎者 1 例,伴有者 4 例,占总病人数的 29.4%。首发症状为皮肤软组织感染者 1 例,伴有者 1 例;首发症状为败血症者 1 例;伴有深部位化脓炎症者 2 例;病脑 2 例;肾脏受累 2 例;智力下降 1 例;中性粒细胞减少 1 例(表 3)。

2.3 实验室检查结果

所有病人血 IgG 均 < 2 g/L。伴有 CD4 降低者共 9 例,伴有 CD8 升高者共 9 例,伴有 CD4/CD8 降低者共 11 例,伴有 NK 降低者共 10 例,伴有 NK 升高者共 1 例(表 4)。

表 1 所有病人的临床表型特点

序号	CD19	首症年龄(岁)	首症年龄(岁)	首症状表现	伴随症状(除呼吸系统外)	首次入院主诉	籍贯
1	0/0.9	10	8	呼吸系统	病毒性腹泻和脑炎	咳嗽伴咯血	安徽
2	0	8	4	软组织	关节炎;溶血尿毒综合征;病脑	发热咳嗽	河北
3	0.5	10	0	呼吸系统	关节炎	反复发热咳嗽	河北
4*	0.3	9	7	呼吸系统	阑尾脓肿;真菌肠炎	阵发性腹痛	北京
5	1	6	6	败血症	伴肝脾脓肿;6 月龄迟缓性麻痹	发热	山西
6	1	10	8	呼吸系统		发热咳嗽消瘦	四川
7	1	4	3	关节炎		关节痛伴发热	河南
8	0	7	4	呼吸系统	12 月龄迟缓性麻痹	发热咳嗽	河北
9	0	6	1	呼吸系统	关节炎;化脑	发热抽搐	河南
10	0	3	2	真菌肠炎	口腔溃疡;泌尿系感染;慢性肾衰;营养不良;鹅口疮	发热咳嗽	江西
11	0/1	9	5	呼吸系统		发热咳嗽	河南
12*	0	11	2	呼吸系统	肠炎	发热咳嗽	黑龙江
13	0	10	2	呼吸系统	关节炎;迟缓性麻痹	发热咳嗽	河南
14	0	8	8	呼吸系统	脓疱疹;营养不良	咳嗽皮疹	安徽
15	1	6	3	关节炎		发热关节痛咳嗽	河北
16	0	6	6	中性粒细胞减少	肠炎	发热	黑龙江
17	0	8	5	呼吸系统		发热咳嗽	山东

注: * 为有可疑家族史;年龄表示用 4 舍 5 入法; / 表示两次测定值

表 2 各年龄段首次诊断及出现首次症状病人例数

年龄段(岁)	首次诊断病人例数	出现首次症状病人例数
<1	0	2
1~2	0	3
3~5	2	6
≥6	15	6

3 讨论

XLA 为 X 连锁隐性遗传,完全传递,仅男性受累,每例 BTK 突变病人均有症状。XLA 病人临床过程差异大,大部分病人诊断年龄 < 5 岁,也有少数病人由于临床表现轻成年后得到诊断^[3,4]。20% 散发

表3 各年龄段出现首次症状及伴随症状病人例数

年龄段(岁)	出现首次症状病人例数	伴随症状病人例数
<1	呼吸系统 2	关节炎 2; 化脑 1
1~2	呼吸系统 3; 肠炎 1	关节炎 1; 肠炎 1; 口腔溃疡 1; 慢性肾衰 1; 泌尿系感染 1; 营养不良 1; 鹅口疮 1; 迟缓性麻痹 1
3~5	呼吸系统 3; 软组织 1; 关节炎 2	关节炎 1; 溶血尿毒综合征 1; 病脑 1; 迟缓性麻痹 1
≥6	呼吸系统 3; 败血症 1; 中性粒细胞减少 1	病脑 1; 肠炎 2; 皮肤感染 1; 深部位化脓炎症 1; 营养不良 1; 迟缓性麻痹 1

表4 所有病人实验室检查结果

序号	IgG	IgA	IgM	IgE	CD4 降低	CD8 升高	CD4/CD8 倒置	NK 降低	NK 升高
1	0.333	0.06	0.24	0.14			+	+	
2	0.8	<100	0.73	4.2	+	+	+		
3	1.75	0.09	0.14	71.5	-	-	-	-	-
4	1.97	<0.0667	0.44	--	+	+	+	+	
5	<0.33	<0.07	0.09	-			+		
6	1.07	<0.07	0.30	-				+	
7	<0.164	<0.034	<0.254	N	+	+	+	+	
8	0.5	<100	0.2	0.23				+	
9	0.33	0.07	0.08	-	+	+	+	+	
10	<0.33	<0.07	0.05	-	+	+	+		
11	1.781	0.546	0.857	-	+	+	+		+
12	<0.33	<0.07	0.26	-				+	
13	0.244	0.972	1.155	-				+	
14	<0.163	0.403	0.396	6.1	+	+	+		
15	<0.03	<0.07	0.11	0					
16	<0.333	<0.0667	0.07	0.89	+	+	+	+	
17	<0.16	<0.03	0.09	<1.0	+	+	+	+	

注: -- 为无记录; - 为未检测; N 为未检测出值; IgG 值为住院前、中、后反复复查的最小值; < 表示者取上限数值

者首诊于1岁以内,表现为坏疽性脓皮病、肛周脓肿、蜂窝织炎、脓疱病;50%散发者首诊于1~3岁,表现为反复耳炎、鼻窦炎,肺炎、关节炎、脑膜炎出现率高,腹泻、结膜炎常见;3岁以上患儿有因反复感染住院史;其他相对无症状直到5~6岁上学时;假单胞菌或链球菌败血症、白细胞减少易出现于较大年龄患儿^[5]。

本研究11.8%患儿首次出现症状年龄<1岁,17.6%患儿首次出现症状年龄1~2岁,说明起病年龄相对较晚,88.2%患儿首次诊断年龄>6岁,晚于国外文献报道的<5岁,甚至文献^[5]报道的1~3岁。分析与年龄段相关的首次症状特点,在<1岁组无明显皮肤软组织化脓炎症表现,而以呼吸系统感染及关节炎为主要表现。在1~2岁年龄组主要为呼吸系统感染及肠炎,而不是反复耳炎、鼻窦炎。在3~5岁年龄组表现基本同1~2岁年龄组,关节炎更常见。在≥6岁组除呼吸系统感染、肠炎外,可见败血症、皮肤感染、深部位化脓炎症和中性粒细胞减少。

约1/3患儿均有关节炎表现,推测可能与感染有关,大部分无感染表现。我国台湾报道^[6]20%

XLA患者有关节炎表现。国外文献报道^[7]关节受累常见于XLA、寻常变异型免疫缺陷病(CVID)和选择性IgA缺乏,最常见为良性、非细菌性、非侵蚀性多关节炎和肺炎支原体、解脲支原体引起的感染性关节炎。几种机制用以解释自身免疫现象与免疫缺陷的关系:①不能有效清除微生物抗原导致慢性免疫活化和自身免疫现象。②与遗传因素有关如HLA位点等。亦有作者^[8]认为XLA患者不能建立正确的骨髓耐受,因为外周有自身反应的B细胞释放。XLA患者中如此高的关节炎比例应引起儿科医师的注意,以防误诊或漏诊。据报道^[9]卡氏肺囊虫肺炎见于少数XLA患者,此组患儿可出现真菌性肠炎、鹅口疮,是对真菌感染的保护作用差还是与抗生素应用有关需进一步观察,未发现真菌血症及深部真菌感染病例。有3例患儿有可疑Polio疫苗相关麻痹史,证实XLA患儿对肠道病毒高敏感性,提示有可疑Polio疫苗相关麻痹史的患儿应想到XLA的可能。本组患儿1例败血症伴深部位脓肿,因此在年长儿,既往相对健康,突发败血症和/或深部位脓肿时应想到XLA的可能。有2例患儿肾脏受累,国外已见XLA合并肾脏受累的报道^[10],提示肾脏受累位是XLA的并发症之一。病历中未发现过敏、肠道肿瘤、肝脏病变的记载。

所有患儿血IgG<2g/L,符合XLA与CVID的鉴别要点,所有病人外周血B淋巴细胞≤1%进一步支持XLA诊断。现仍有8例患儿外周血B淋巴细胞≤1%,但由于血IgG>2g/L而未被纳入本研究,其中3例有IVIG影响,5例有长期外院住院史,但无有关IVIG的记录,因此应反复询问病史,定期复查血IgG,因为我们确有初诊为CVID后反复住院复查血IgG最终诊断为XLA者。说明只要病史可疑,即使血IgG无明显降低,亦不能除外XLA,应反复复查血IgG以除外可能的IVIG的影响。虽然外周血成熟B淋巴细胞明显减少或缺如为XLA的最一致的表现,若血IgG>2g/L,并完全除外IVIG的影响,诊断首先考虑为CVID,不能除外非XLA的早期B淋巴细胞发育缺陷。

约一半以上患儿T细胞表型异常,与王晓川^[11]

的报道一致,分析原因可能反映在抗体生成缺陷的条件下,机体对抗外源感染或其他因素的细胞免疫调节失常,也可能与自身免疫现象有关^[12,13]。

本研究的缺陷在于病历中无 BTK 基因突变分析的记载,因此不能除外占早期 B 细胞发育缺陷 15% 的常染色体隐性遗传者,如 μ 重链或 Ig α 缺陷,目前临床上无法区分两者,只能进行基因分析。

综上所述,本研究 XLA 患儿疾病谱与国外报道似有不同,表现为:①起病年龄晚,首次诊断年龄晚;② < 1 岁婴儿不易于出现皮肤及软组织化脓感染;③呼吸系统感染为各年龄组的主要临床表现,而非反复耳炎、鼻窦炎;④关节炎的流行率为高水平。分析原因可能有如下因素:抗生素的广泛应用掩盖早期感染表现;认识不足;种族易感性不同。待广大儿科医师多积累病例以获得更清晰的认识。

[参 考 文 献]

[1] 杨锡强. 原发性免疫缺陷病的协作网和登记工作[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(6): 328-329.
[2] 陈同辛, 王玺. 原发性免疫缺陷病诊断标准[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(9): 573-576.
[3] Winkelstein JA, Marino ML, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Bruks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on an unites states registry of 201 patients[J]. Medicine (Baltimore), 2006, 85(4): 193-202.
[4] Conley ME, Rohrer J, Minegishi Y. X-linked agammaglobuline-

mia[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2000, 19(2): 183-204.
[5] Conley ME, Broides A, Hernandez-Trujillo V, Howard V, Kanegane H, Miyawaki T, Shurtleff SA. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development[J]. Immunol Reviews, 2005, 203: 216-234.
[6] Fu JL, Shyr SD, Lin HY, Lai YC. X-linked agammaglobulinemia presenting as juvenile chronic arthritis: report of one case[J]. Acta Paediatr Taiwan, 1999, 40(4): 280-283.
[7] Lee AH, Levinson AI, Schumacher HR Jr. Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease[J]. Semin Arthritis Rheum, 1993, 22(4): 252-264.
[8] Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, Paget D, Meffre E. Human B cell tolerance and its failure in rheumatoid arthritis[J]. Ann NY Acad Sci, 2005, 1062: 116-126.
[9] Dittrich AM, Schulze I, Magdorf K, Wahn V, Wahn U. X-linked agammaglobulinaemia and Pneumocystis carinii pneumonia - an unusual coincidence? [J]. Eur J Pediatr, 2003, 162(2): 432-433.
[10] Yoshino A, Honda M, Kanegane H, Obata K, Matsukura H, Sakazume, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia[J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(1): 36-38.
[11] 王晓川. X 连锁无丙种球蛋白血症的临床特点[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(8): 564-567.
[12] Chattopadhyay C, Natvig JB, Chattopadhyay H. Excessive suppressor T-cell activity of the rheumatoid synovial tissue in X-linked agammaglobulinemia[J]. Scand J Immunol, 1980, 11(4): 455-459.
[13] 张融, 王琼瑾, 徐金梅, 蒋犁, 寿玮章, 尹璞. 新生儿外周血 B 淋巴细胞 CD21 表达的免疫学意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(6): 546-548.

(本文编辑: 吉耕中)

· 消息 ·

举办“高危新生儿治疗技术学习班”通知

广州医学院附属儿童医院、广州市儿童医院拟于 2008 年 9 月上旬在广州举办“高危新生儿治疗技术学习班”, 为期 6 天。本项目系国家级继续教育项目(2008-06-03-009), 学习结束授予 I 类学分 14 分。

授课内容: 新生儿常频机械通气, 高频通气, 无创辅助通气, 氧疗。液体疗法: 早产儿经胃肠道喂养, 静脉营养。一氧化氮吸入疗法, 血液净化技术, 高压氧治疗, 亚低温疗法, 输血疗法, 干细胞治疗, 肠道微生态疗法, 心肺复苏术, 危重新生儿转运等。

授课人员: 开展上述技术并在全国具有较大影响力单位的专家教授, 包括复旦大学儿科医院、上海交通大学新华医院、重庆医科大学儿童医院、中南大学湘雅医院、中山大学附一院、暨南大学医学院附一院、南方医科大学南方医院/珠江医院、广州医学院附二院、广州市儿童医院等。

招收对象: 儿科、新生儿科医生。

报名办法: 学费(含资料费)850 元, 食宿统一安排, 费用自理。有意参加者请来信、电话或电子邮件联系, 并注明联系方式以便发送第二轮通知。主办方联系地址: 广州市人民中路 318 号广州市儿童医院新生儿科, 邮编 510120。联系电话: 020-81330577(联系人: 周伟), 020-81330523(联系人: 何庆芬, 黄秀茵)。E-mail: zhouwei_pu002@126.com。