

DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2022.04.013

• 病例报告 •

X-连锁淋巴细胞增生综合征 2 型合并噬血细胞综合征 1 例

李凡 范玉文 张萌 徐晓恒 张思瑾

病例资料

患者男 5 岁,因“发热 8 天,发现血小板减少 2 天”于 2020 年 6 月收入我科。发热无明显诱因,体温 37.8~39.5℃,入院前 2 天血常规检查发现血小板减少。外院应用抗生素、抗病毒药物治疗无好转来诊。既往反复呼吸道感染,平均每月 1 次,4 岁时热性惊厥 1 次。平素无腹痛、腹泻,无关节肿痛及视物异常。家族无同类病史,母亲无结肠炎病史。父母非近亲婚配。入院查体:神清,急性热病面容,皮肤无苍白,未见出血点。双侧颈部数个黄豆粒大小的淋巴结。咽充血,心肺听诊无异常,肝肋下 3.0cm,质软边锐,脾肋下 5.0cm,质韧,无压痛及叩击痛,无关节肿胀,余未见明显异常。辅助检查:血常规:WBC $1.50 \times 10^9/L$,NEU $1.0 \times 10^9/L$,LYM% 22.8%,HGB 104g/L,PLT $64 \times 10^9/L$;C 反应蛋白 31.64mg/L。外周血涂片:粒细胞核左移,部分细胞可见粗颗粒,未见有核细胞。ALT: 35U/L,AST: 183U/L, α -HBDH: 1584.3U/L,LDH: 3232.1U/L,CK-MB: 48.9U/L;血离子、肾功能正常。EB 病毒衣壳抗原 IgM 阴性,EB 病毒早期抗原 IgG 阴性,EB 病毒衣壳抗原 IgG 阳性,EB 病毒核抗原 IgG 阳性。EB 病毒 DNA 阴性。支原体、衣原体、柯萨奇病毒、巨细胞病毒抗体均阴性。TG: 3.45mmol/L,HDL-C: 0.50mmol/L,LDL-C: 1.97mmol/L;FIB: 1.12g/L。铁蛋白 $>2000.00\text{ng/mL}$ 。骨髓细胞学检查:骨髓增生活跃,未见噬血现象。腰椎穿刺查脑脊液未见异常。细胞免疫功能:总淋巴细胞计数 $608/\mu\text{L}$,CD3⁺T 淋巴细胞计数 $461/\mu\text{L}$,CD4⁺T 计数 $249/\mu\text{L}$,CD8⁺T 计数 $169/\mu\text{L}$,CD3⁻CD19⁺B 计数 $58/\mu\text{L}$,CD3⁻CD56⁺NK 计数 $62/\mu\text{L}$ 。IgG 3.87g/L,IgA 0.43g/L,IgM 0.257g/L,补体 C₃ 96.6mg/dL,补体 C₄ 39.8mg/dL。sCD25: 19201pg/mL(参考值 <6400)。NK 细胞活性: 14.97%(参考值 \geq

15.11%)。CD107a 激发试验: NK 细胞: CD107a 刺激前 1.80%,刺激后 4.53%, Δ CD107a 2.73%(参考值: $>10\%$ 为正常; 5-10% 为异常, $\leq 5\%$ 为缺陷),提示 NK 细胞脱颗粒功能缺陷; CTL 细胞: CD107a (MFI) 刺激前 395.6 MFI,刺激后 2088.2 MFI, Δ MFI 5.3 MFI(参考值 ≥ 2.8)提示 CTL 细胞脱颗粒功能正常。XIAP 蛋白: NK 细胞 Δ XIAP%: 39.50%(参考值 $\geq 59\%$),T 细胞 Δ XIAP%: 35.44%(参考值 $\geq 61\%$);穿孔素蛋白(Perforin): NK 细胞 Δ Perforin%: 74.48%(参考值 $\geq 81\%$),CTL Δ Perforin%: 12.08%(参考值 $\geq 2\%$);颗粒酶 B(Granzyme B): NK 细胞 Δ Granzyme B%: 93.02%(参考值 $\geq 77\%$),CTL 细胞 Δ Granzyme B%: 40.62%(参考值 $\geq 6\%$);SAP 蛋白: NK 细胞 Δ SAP%: 98.23%(参考值 $\geq 26\%$),CTL Δ SAP%: 98.29%(参考值 $\geq 43\%$)。腹部超声:肝稍大、脾大。胸部 CT:双肺纹理增强、紊乱、模糊。头部磁共振成像未见异常。全外显子测序在 Xq25 的第 2 个外显子上检测到 XIAP 基因突变(图 1),c.500T>A,导致 p.L167*,为无义突变,致病性变异,预计会产生截短表达的蛋白质而丧失其正常功能。父母均未检测到该位点突变,为新发变异。

病初结合患者临床特点及辅助检查,临床诊断为噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),应用 HLH-1994 方案化疗,开始治疗后 7 天患儿热退,10 天后外周血血小板和血红蛋白恢复正常,13 天后铁蛋白降至正常,21 天后外周血白细胞、中性粒细胞计数升至正常,甘油三酯降至正常,25 天后纤维蛋白原升至正常,3 月后肝脏回缩,脾脏未回缩。基因检测结果回报后修正诊断为 X-连锁淋巴细胞增生综合征 2 型(X-linked lymphoproliferative disease-2, XLP-2, 又称 XIAP deficiency)。维持治疗阶段患

作者单位: 130000 长春, 吉林大学第二医院儿科诊疗中心

通讯作者: 张思瑾, Email: cczhangsijin@163.com

者出现反复发热,于 2020 年 11 月由其父提供干细胞行造血干细胞移植,现移植后 15 月,患儿状态良好。

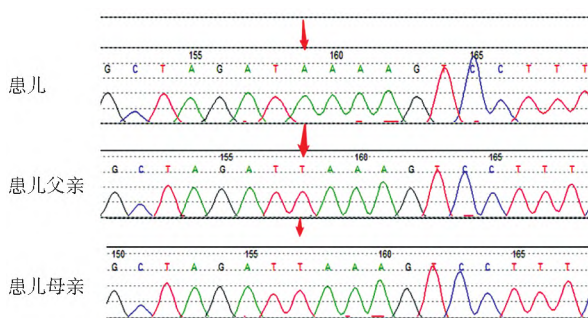


图 1 基因测序检查结果

注:患者 Xq25 检测到 *XIAP* 基因突变,位于 exon2 p. 500T>A, 导致 p. L167* 为无义突变。父母在该位点未检测到突变

讨论

X-连锁淋巴细胞增生综合征 (X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP) 是一种罕见的先天性 X 连锁隐性联合免疫缺陷性疾病,分为 XLP-1 型和 XLP-2 型,分别由 *SH2D1A* 和 *XIAP/BIRC4* 基因突变引起。XLP-2 发病率约为百万分之一^[1],病死率高,多数死于儿童期。*XIAP/BIRC4* 基因于 1996 年被首次发现^[2],但是 *XIAP* 缺失引起原发性免疫缺陷疾病是在 2006 年由 Rigaud 等^[3]第一次提出的。*XIAP* 是一种高度保守、广泛表达的蛋白,属于凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis protein, IAP) 家族,它具有与 *cIAP-1* 和 *cIAP-2* 相同的重要结构和功能特征。除了抗凋亡特性,近期的研究表明 *XIAP* 在免疫功能中起重要作用^[4]。*XIAP* 蛋白由 *XIAP/BIRC4* 基因编码,该基因包含 6 个外显子,现已发现 90 多个致病突变,包括无义突变、错义突变、外显子缺失、内含子突变等^[5]。其中移码突变、无义突变及一个或多个外显子大片的缺失是 *XIAP* 最常见的突变形式,大多数突变导致蛋白表达缺失或减少^[4];无义突变和错义突变可保留全长或截短蛋白的表达;错义突变常聚集在以 BIR2 域或 RING 域为靶点的两个热点区域^[1]。*XIAP* 基因缺陷引起免疫反应无效,导致病原体异常持续存在,其特征是髓系细胞产生的细胞因子减少,中性粒细胞和吞噬细胞的趋化功能受损;此外,还可引起炎症小体激活失控,促炎细胞因子过量产生,淋巴细胞和髓系细胞死亡。这些过程导致慢性高度炎症反应状态,进而导

致 HLH、炎症性肠病等炎症现象^[5]。因此, *XIAP* 基因突变可以引起免疫失调和炎症性疾病。目前多数报告显示,基因型和表型之间没有明确的相关性。但 Pachlopnik 等发现,遗传和环境因素可能影响临床表型,具有无义突变的 *XIAP* 缺陷患者更容易发生 HLH^[5]。XLP-2 起病隐匿,临床表现复杂多样,54% 为 HLH,这其中 60% HLH 由 EBV 感染引起,也有患者由 CMV、HHV-6 诱发,部分没有明确的诱因。研究发现 XLP-2 患者 HLH 临床表现较 XLP-1 患者轻, XLP-1 患者更易发生神经系统受累,死亡率较高。但 XLP-2 患者较 XLP-1 患者更易复发。HLH 在 XLP-2 型儿童患者中发生率较高,发病年龄相对较小。因此在 HLH 男性患者中,尤其是具有家族史的,有必要行 XLP-2 筛查^[6-7]。在 XLP-2 患者的病程中出现发热、血细胞减少、脾肿大等表现,且对类固醇的短程疗法有反应^[5],很可能是 HLH 早期表现。

本文报道的患者存在发热、脾肿大,白细胞和血小板减少,铁蛋白、sCD25 升高, FIB 下降, NK 细胞活性下降, HLH 诊断明确。给予治疗后除脾脏未回缩至正常大小外,其余症状及临床指标均恢复正常,且患者年龄小,故行基因检测,发现 *XIAP* p. L167* ,HGMD 数据库未见其相关文献报道, dbSNP 数据库未见收录,为新发变异,根据 ACMG 指南该变异分类为致病性变异。该突变为无义突变,预计会产生截短表达的蛋白质而丧失其正常功能,经检测, NK 细胞和 T 细胞 *XIAP* 蛋白表达下降,为 *XIAP* 基因缺陷引起的功能性蛋白表达降低,考虑患者为原发性 HLH。*XIAP* 缺陷可以引起不受控制的炎症小体的激活及其他免疫及炎症反应异常^[5],进而导致 HLH,但其本身并不存在 NK 细胞数量减少或者功能异常^[3,8],而本例患者明确存在 NK 细胞数量减少及活性下降,且 NK 细胞表达穿孔素减少,原因可能有两点:一是患者既往存在 EB 病毒感染,或者其他病原体反复持续存在,存在感染诱发的 HLH;二是 *XLP-2* 基因突变可以影响多条信号转导通路^[9],不排除该基因突变影响了穿孔素基因的表达,这一猜想仍需进一步验证。此外, NK 细胞穿孔素表达降低还需注意与家族性噬血细胞综合征 2 型 (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL-2) 相鉴别。FHL-2 由编码穿孔素的基因 (*PRF1*) 突变引起,导致穿孔素蛋白数量或者功能异常,进而影响 CTL 和 NK 细胞毒功能^[10],但本患者行基因检

测未发现 *PRF-1* 突变,故不诊断为 FHL-2。

除了 HLH, XLP-2 还可以表现为炎症性肠病^[3]、低丙种球蛋白血症^[6,11]、脾肿大^[12]、淋巴瘤^[13]、葡萄膜炎和关节炎^[14]及肝脏病变等^[6]。XLP-2 临床表现复杂多样,起病隐匿,病死率高,早期诊断困难,金标准为通过基因测序确定 *XIAP/BIRC4* 基因的致病突变。值得注意的是,检测外周血样本中 IL-18 水平的升高在评价或监测 XLP-2 患者和有症状的携带者时是有意义的^[5,12]。治疗上,若发生 HLH,可以按照 HLH-1994 或 2004 方案治疗,多数可通过类固醇治疗得到控制^[7]。在 EBV 相关 HLH 病例中可考虑使用利妥昔单抗^[15]。脾肿大一般不需要干预。低丙种球蛋白血症可能需要静点免疫球蛋白替代治疗。早期诊断并进行规律丙种球蛋白治疗,能显著降低 XLP-2 患者并发症的发生,提高患者生存质量。目前, XLP-2 唯一的根治方法是异体造血干细胞移植。随着基因治疗技术的快速发展,在自体造血干细胞中对 *XIAP* 缺陷基因进行慢病毒介导的基因附加或靶向基因纠正可能会提供未来替代的治疗方案^[5]。对于起病早,有反复严重感染包括 EBV、CMV 及 HHV-6 等,低丙种球蛋白血症,淋巴结肿大或肝脾肿大,平素不明原因腹痛、腹泻,尤其是有 HLH 家族史的患儿,有必要尽早行 *XIAP* 基因检测,以早期治疗,改善预后。

参 考 文 献

1. Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 39: 115-123.
2. Listen P, Roy N, Tamai K, et al. Suppression of apoptosis in mammalian cells by NAIP and a related family of IAP genes. *Nature*, 1996; 379: 349-353.
3. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*, 2006; 444: 110-114.
4. Gifford CE, Weingartner E, Villanueva J, et al. Clinical flow cytometric screening of SAP and XIAP expression accurately identifies patients with SH2D1A and XIAP/BIRC4 mutations. *Cytometry B Clin Cytom* 2014; 86: 263-271.
5. Mudde ACA, Booth C, Marsh RA. Evolution of our understanding of XIAP deficiency. *Front Pediatr* 2021; 9: 660520.
6. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011; 117: 1522-1529.
7. Zhao M, Kanegane H, Ouchi K, et al. A novel XIAP mutation in a Japanese boy with recurrent pancytopenia and splenomegaly. *Haematologica* 2010; 95: 688-689.
8. 骆泽斌, 汤永民. 原发性噬血细胞综合征的研究进展. *中华儿科杂志* 2014; 52: 267-270.
9. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 178-183.
10. 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识. *中华医学杂志*, 2018; 98: 91-95.
11. Xu T, Zhao Q, Li W, et al. X-linked lymphoproliferative syndrome in mainland China: Review of clinical, genetic, and immunological characteristic. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 327-338.
12. Speckmann C, Lehmeberg K, Albert MH, et al. X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: The spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Immunol*, 2013; 149: 133-141.
13. Schimmer AD, Dalili S, Batey RA, et al. Targeting XIAP for the treatment of malignancy. *Cell Death Differ* 2006; 13: 179-188.
14. Basiaga ML, Weiss PF, Behrens EM. BIRC4 Mutation: An important rare cause of uveitis. *J Clin Rheumatol* 2015; 21: 444-447.
15. Chellapandian D, Das R, Zellek K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol* 2013; 162: 376-382.

(收稿日期: 2022-02-24; 修回日期: 2022-04-07)

(本文编辑: 王娅)