

1例嗜血细胞综合征合并RAG1杂合基因突变 罕见却致命 这种免疫失调要留心

▲ 天津医科大学总医院血液内科 赵晓宇 刘春燕 吴玉红 邵宗鸿 付蓉

病例分享

主诉 女, 17岁, 因发热, 最高39.5℃, 腹胀, 皮肤黄染1月余入院。

现病史 患者入院前1个月因荨麻疹自服抗过敏药后出现腹胀、腹痛, 伴纳差、呕吐, 伴便秘, 排便约1次/周, 陶土色大便, 伴间断发热、咳嗽、咳白痰, 自服“头孢类抗菌药、阿斯美、莲花清瘟胶囊”治疗, 咳嗽“稍好转”。后出现巩膜、皮肤黄染, 伴茶色尿, 尿量如常。就诊于天津市第三中心医院, 入院后持续发热, 最高39.5℃。予厄他培南、哌拉西林、他巴唑抗感染、地塞米松治疗, 具体剂量不详。住院期间出现抽搐, 伴双眼上吊, 口吐白沫, 四肢屈曲, 意识不清。发病以来体重下降约5 kg。

体格检查 体温、心率、呼吸、血压均正常。神智清, 发育正常, 营养良好, 自主体位, 查体合作, 体型适中。皮肤黏膜重度黄染, 无肝掌、蜘蛛痣。全身浅表淋巴结未触及肿大。巩膜黄染, 口唇苍白。颈软, 颈静脉无怒张, 双侧甲状腺未触及肿大。双肺呼吸音清, 心律齐, 腹壁柔软, 未触及包块, 四肢活动自如, 双下肢无浮肿, 病理反射未引出。

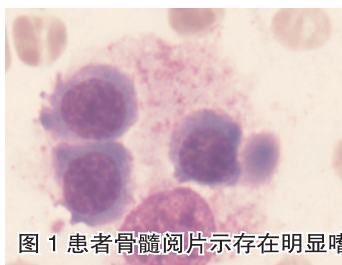
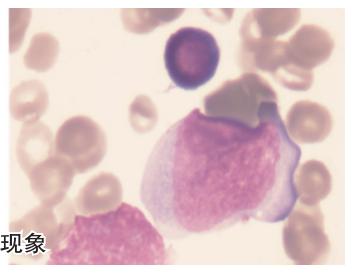


图1 患者骨髓阅片示存在明显嗜血现象

辅助检查 血常规: 白细胞 $0.32 \times 10^9/L$, 红细胞 $251 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白70 g/L, 红细胞比容20.7%, 血小板 $68 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分数12.9%, 单核细胞百分数2.7%, 淋巴细胞百分数80.3%, 嗜酸性粒细胞百分数0.3%, 中性粒细胞绝对数 $0.04 \times 10^9/L$, 单核细胞绝对数 $0.01 \times 10^9/L$ 。可溶性CD25水平: 34445 (N<6400) 明显升高; NK细胞活性5.24%; ADAMTS13酶活性284.88%, 活性抑制剂抗体检测阴性。骨髓阅片(图1)示存在明显嗜血现象。嗜血细胞综合征相关基因检测示RAG1基因杂合变异, 染色体位置chr11: 36597564, 转录本号/外显子NM_000448.3(Exon2), 核苷酸改变c.2710G>C, 氨基酸改变p.E904Q, 其父杂合携带该基因突变。血浆氨基酸、胆红素检测提示肝功能异常。NK细胞比例1.7%。



痰培养: 嗜麦芽寡养单胞菌、肺炎克雷伯菌。血NGS: 人类疱疹病毒5型, 巨细胞病毒, 序列数2868; 尿肠球菌, 序列数1。血培养: GRE肺炎。

诊疗经过 予抗感染、止咳平喘、止吐、保肝护胃等对症治疗。予注射用替加环素抗菌, 予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠, 予哌拉西林他巴唑钠、注射用更昔洛韦抗病毒, 异甘草酸镁注射液、腺苷蛋氨酸保肝, 雷贝拉唑肠溶片护胃等对症治疗。予氯化钾缓释片适量补钾。予米卡芬净预防性抗真菌治疗。予呋塞米片、螺内酯片口服利尿。予注射用多索茶碱, 异丙托溴铵雾化溶液, 吸入用布地奈德混悬液, 特布他林雾化吸入用溶液止咳平喘。予盐酸甲氧氯普胺止吐, 重组人促红细胞生成素改善血象。治疗后患者病情好转出院。

警惕致命免疫风暴

病例讨论

噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)是一种罕见、致命、强烈的免疫激活综合征。HLH最典型的特征是发烧、肝脾肿大和血细胞减少。其他常见的包括高甘油三酯血症、凝血功能障碍与低纤维蛋白原血症、肝功能障碍、铁蛋白和血清转氨酶水平升高, 并可出现与脊髓液血症和中等细胞增多相关的神经症状。组

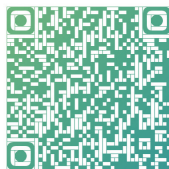
织病理学特点包括淋巴细胞和成熟巨噬细胞的广泛积累, 有时伴有吞噬作用, 尤其影响脾脏、淋巴结、骨髓、肝脏和脑脊液。

HLH可定义为持续免疫/炎症反应的疾病, 即所谓的“细胞因子风暴”。免疫机制被各种因素激活, 如感染、自身免疫或恶性肿瘤。解决这些触发因素后, 必须使免疫系统失活, 使其恢复正常状态。某些情况下由于细胞信号传导途径异常而无法实现灭活而重复了恶性激活循环, 这会过度刺激免疫细胞, 侵入正常组织, 导致器官衰竭, 并分泌大量细胞因子: 干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 、白介素-6、白介素-10和巨噬细胞集落刺激因子。这些炎性细胞因子的分泌表现出了HLH临床特征, 其中细胞毒性T淋巴细胞和NK细胞功能缺陷是主异常。

目前已鉴定出多种基因和蛋白与HLH相关。常染色体隐性突变: PRF1、MUNC13D和STX11分别编码穿孔素Munc13、14和Syntaxin-11, 编码Munc18-2的突变STXBP2是家族性HLH5的病因。Griscelli综合征类型2和切-东综合征1型,

AP3B1突变的赫曼斯基-普达综合征2患者, 分别由SH2D1A或XIAP突变引起的X连锁淋巴组织增生综合征1和2等常表现出HLH。

RAG1表达仅限于发育中的T和B淋巴细胞。持续的RAG表达导致异常的胸腺发育和严重免疫缺陷。众所周知, T、B淋巴细胞可影响细胞免疫和体液免疫的各个环节, 然而, 尚未有报道和研究表明, 遗传型RAG1基因突变在HLH疾病发生、发展是否有作用和具体起到怎样的作用。本病例中HLH患者同时伴有遗传型RAG1基因突变, 尽管该突变并未独立引起患者表现出相关的临床表现, 但该突变在患者HLH发病过程中扮演怎样的角色尚待进一步研究和思考。希望该病例的分享可以在RAG1基因突变的临床意义或HLH发病机制的研究中起到相应的启发作用。



关联阅读全文

铁载体与抗菌药物螯合 为抗菌药研发提供新思路

▲ 北京大学人民医院呼吸与危重症医学科 倪文涛

耐药菌所致感染是当今人类健康和生命的主要威胁之一, 每年约有70万人死于耐药病原体引起的感染。其中革兰阴性菌耐药问题尤为突出, 主要包括多重耐药鲍曼不动杆菌、耐碳青霉烯肠杆菌科细菌、耐碳青霉烯铜绿假单胞菌及嗜麦芽窄食单胞菌。这些超级细菌对临床常用的绝大多数抗菌药物均高度耐药, 可选择的治疗手段十分有限。

铁离子是细菌生长、复制和新陈代谢所必需的营养物质, 而在人体内, 储存的铁常与各种蛋白质结合, 游离铁非常少。细菌为了在宿主体内存活繁殖, 已发展出各种手段从宿主环境中主动获取铁, 如合成和分泌铁载体、表达外膜铁载体受体、连接外膜和内膜的TonB-ExbBD能量转导蛋白以及内膜转运体, 有些细菌外膜还表达有宿主铁结合蛋白的受体, 以便直接提取结合铁供自身使用。

20世纪80年代起, 研究者便尝试针对细菌需要通过铁这一特性来研发新型抗菌药物, 目前一些新型抗菌药物正在开发中。研究表明, 将抗菌药物与铁载体螯合后, 可利用细菌主动摄铁系统, 类似“特洛伊木马”策略, 使药物大量进入细胞间质, 这样间质中药物浓度显著高于常规通过孔蛋白渗入时的浓度, 同时可抵消耐药酶水解或外排泵作用导致的细菌细胞内药物浓度下降, 保证足够浓度的药物与作用靶位结合, 从而有效发挥抗菌作用。

目前已有数种此类新型抗菌药物正在进行临床试验或已上市, 体外药敏结果显示, 铁载体与头孢菌素螯合后, 对鲍曼不动杆菌、肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌及嗜麦芽窄食单

胞菌显示出强大抗菌活性。进一步针对各类耐药菌分析发现, 这种新型铁载体头孢菌素虽然对多重耐药的革兰阴性菌敏感性有所下降, 但绝大部分研究报道的MIC₉₀仍低于4 mg/L, 表明其对耐药菌具有良好的抗菌活性。不过对不同产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌来说, 这种新型铁载体头孢菌素对产NDM-1菌株的敏感率不如其他产酶型菌株。

一项Ⅲ期临床研究比较了新型铁载体头孢菌素与长时间输注高剂量美罗培南(2 g, q8h, 3 h输注)对鲍曼不动杆菌、肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌等多种革兰阴性菌导致的医院获得性肺炎、呼吸机相关肺炎的疗效和安全性, 结果发现两者疗效、不良反应相仿。另一项临床研究评估了新型铁载体头孢菌素与其他可能最佳治疗方案(对照组主要为接受多黏菌素为基础的治疗)。结果显示, 两者治疗耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染的疗效相仿, 但新型铁载体头孢菌素组耐药鲍曼不动杆菌感染患者的死亡率要高于对照组, 提示此类新型药物的疗效尚需进一步研究。

总之, 利用细菌摄铁系统, 将铁载体与抗菌药物螯合可明显提高细菌内药物浓度, 这种“特洛伊木马”策略为新型抗菌药物的研发提供了新思路。目前国外的体外和临床研究初步证实了其在治疗耐药革兰阴性菌中的前景, 有望给临床医生治疗超级耐药菌感染增添新武器。



关联阅读全文

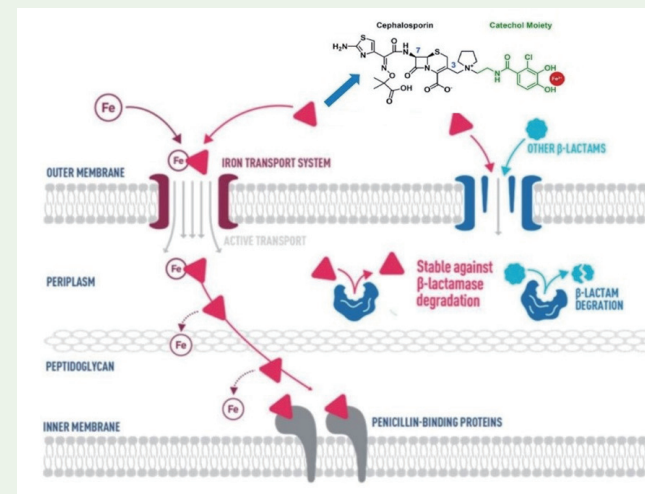


图2 头孢地尔的作用机理