

第七章

免疫性疾病



第一节 概述



第二节 原发性免疫缺陷病



第三节 继发性免疫缺陷病

重点难点

掌握

儿童免疫特征
原发性免疫缺陷病的共同临床表现和治疗原则

熟悉

儿童常见PID

了解

原发性免疫缺陷病分类命名原则
继发性免疫缺陷病
获得性免疫缺陷综合征

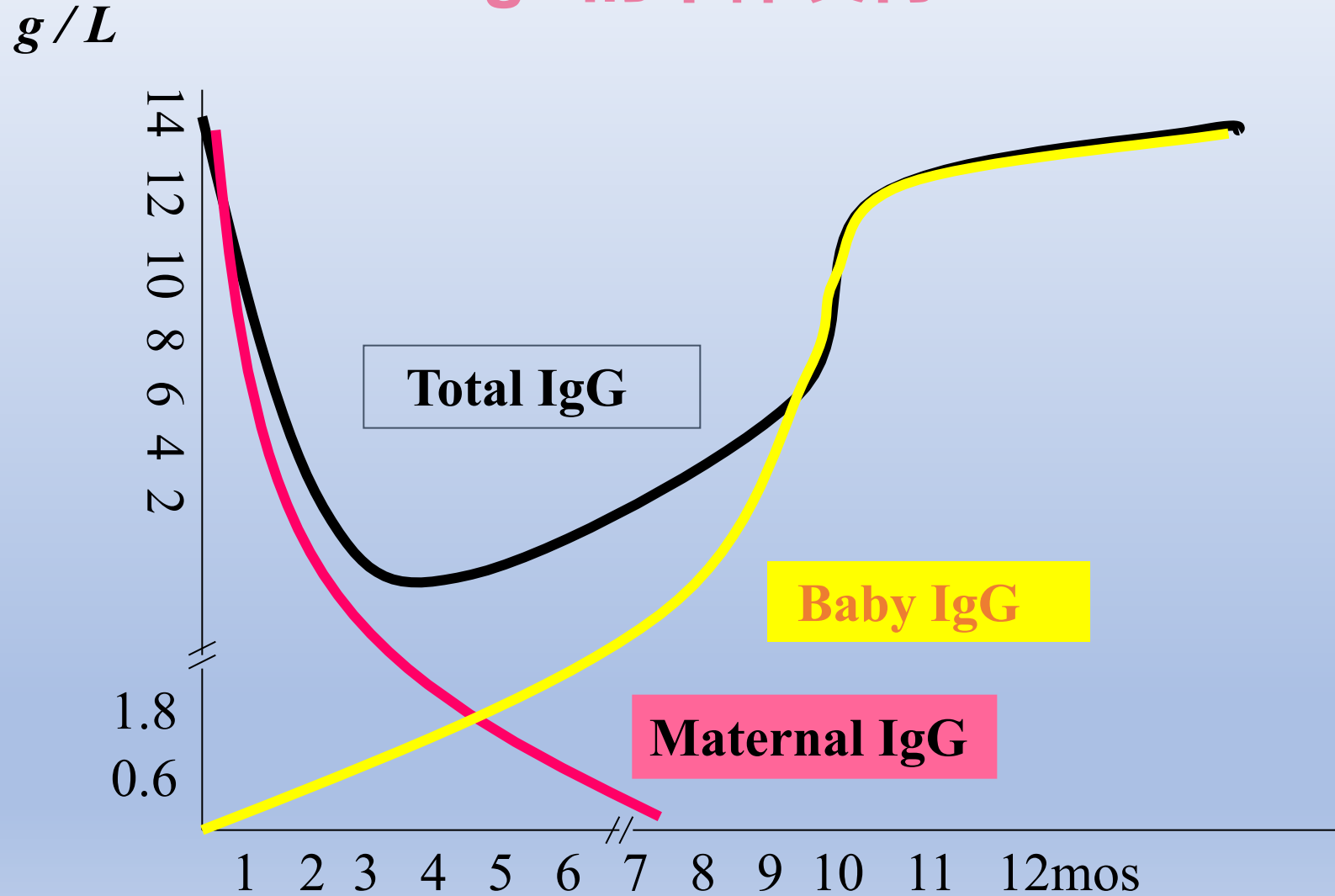
第一节

概述

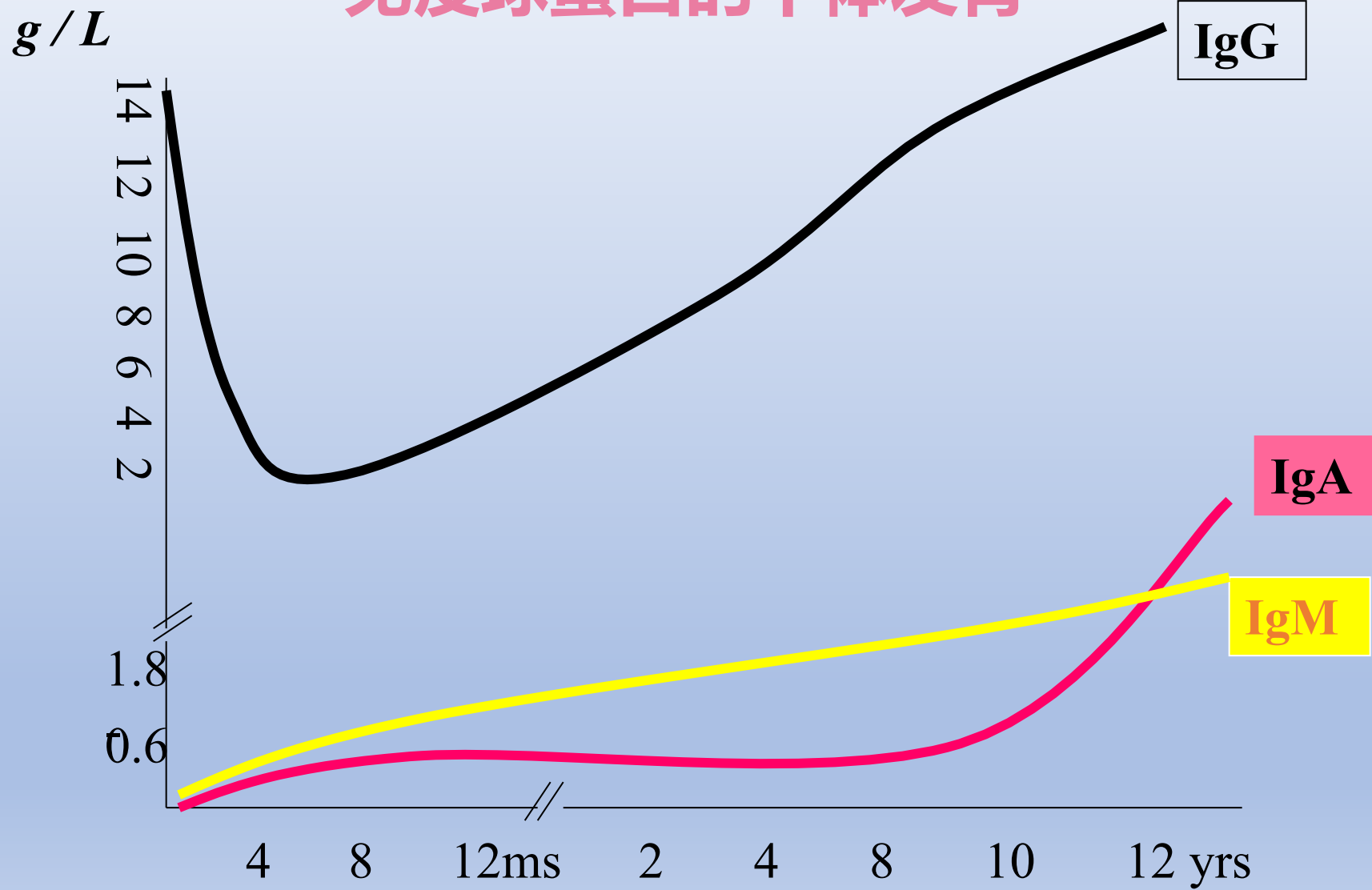
儿童时期免疫系统特征

- * 吞噬功能：
 - 巨噬细胞，树突状细胞 (APC) ↓
 - 中性粒细胞 ↓
- * T淋巴细胞：
 - CD40L ↓，CD28表达 ↓
 - TH1/TH2 ↓
- * B淋巴细胞：
 - 只有IgG能通过胎盘，IgG2在2岁后才发育
- * 补体各成分均低于成人，3~6个月逐渐达到成人水平

IgG的个体发育



免疫球蛋白的个体发育



儿童免疫总体特点

- 出生时免疫细胞已发育成熟
- 新生儿期间存在暂时性免疫功能低下
- 主要原因为未接触抗原并形成免疫记忆

第二节

原发性免疫缺陷病

免疫缺陷病

定义：是指因免疫细胞（淋巴细胞、吞噬细胞等）和免疫分子（可溶性因子白细胞介素、补体、免疫球蛋白和细胞膜表面分子等）发生缺陷引起的机体抗感染免疫功能低下或免疫功能失调的一组临床综合征

继发性免疫缺陷病（secondary immunodeficiency disease, SID）：出生后的环境因素或其他原发疾病所致免疫功能低下所致疾病，当去除不利因素后，免疫功能一般可恢复正常

原发性免疫缺陷病

（primary immunodeficiency disease, PID）

原发性免疫缺陷病

- 定义：是由基因突变造成免疫细胞数量和（或）功能异常的一类疾病。
- 发病率：不同疾病发病率不一，共发现约300种致病基因，每种发病率约在1/10 000~1/1 000 000之间，总的发病率约1/（2 000~10 000）活产婴，我国累计存活有明显症状病例可达200 000例。
- 主要临床表现：反复感染、自身免疫病、易感肿瘤。

原发性免疫缺陷病的命名

以往以发现疾病的人名或地名来命名

现在以分子遗传学基础或功能障碍的机制来命名

- ◇ Bruton 病 → X-连锁无丙种球蛋白血症 (X-linked agammaglobulinemia , XLA , BTK缺陷)
- ◇ Swiss 型 ID → 严重联合免疫缺陷病 (severe combined ID , IL2RG缺陷)

PID分类（IUIS 2024）

- 联合免疫缺陷
- 具有综合征特点的联合免疫缺陷
- 抗体为主的免疫缺陷
- 免疫失调性疾病
- 先天性吞噬细胞数量和（或）功能缺陷
- 固有免疫缺陷
- 自身炎症性疾病
- 补体缺陷
- 原发性免疫缺陷病拟表型

(1) 联合免疫缺陷**① T细胞缺陷、B细胞正常重症联合免疫缺陷病 (T-B⁺SCID)**

包括 γ c链缺陷、JAK3缺陷、IL-17Ra缺陷、CD45缺陷、CD3 δ / CD3 ϵ / CD3 ζ 缺陷、冠蛋白-1A (Coronin-1A) 缺陷、LAT缺陷等

② T细胞和B细胞均缺如SCID (T-B-SCID)

重组活化基因 (RAG1 / 2) 缺陷、DNA较链修复1C蛋白 (DCLREIC , Artemis) 缺陷、DNA活化蛋白激酶催化亚基 (DNA PKcs) 缺陷、DNA连接酶IV缺陷 (LIG4)、XLF缺陷、腺苷脱氨酶 (ADA) 缺陷、网状系统发育不良

③ 病情相对较轻的联合免疫缺陷病

DOCK2缺陷、CD40缺陷、CD40L缺陷、ICOS缺陷、CD3 γ 缺陷、CD8缺陷、ZAP70缺陷、MHC-I/MHC-II缺陷、DOCK8缺陷、Rhoh缺陷、MST1缺陷、TCR α 缺陷、LCK缺陷、MALT1缺陷、CARD11缺陷、BCL10缺陷、BCL11B缺陷、IL-21缺陷、IL21R缺陷、OX40缺陷、IKBKB缺陷、NIK缺陷、RelB缺陷、Moesin缺陷、TFRC缺陷

(2) 具有综合征特点的联合免疫缺陷

① 免疫缺陷伴先天性血小板减少症

Wiskott-Aldrich综合征 (WAS失功能突变)、WIP缺陷、ARPC1B缺陷

② DNA修复缺陷

包括毛细血管扩张性共济失调综合征 (AT基因突变)、毛细血管扩张性共济失调样疾病 (MRE11突变)、Nijmegen断裂综合征 (NBS1基因突变)、Bloom综合征 (DNA螺旋酶QI样物即BLM基因突变)、伴着丝点不稳定和面部异常的免疫缺陷综合征 (包含ICF1-ICF4四种)、PMS2缺陷, 或称错配修复缺陷导致类别转换重组障碍。RNF168缺陷、MCM4缺陷、连接酶1缺陷 (LIG1)、聚合酶ε亚单位1/2缺陷、NSMCE3缺陷、NSMCE3缺陷、GINS1缺陷。均为常染色体隐性 (AR) 遗传

③ 伴其他先天异常的胸腺发育不全

DiGeorge综合征, 染色体22q11.2缺失综合征。TBX1缺陷、CHARGE综合征、FOXN1缺陷

④ 免疫-骨发育不良

包括软骨毛发发育不全 (RMRP缺陷)、Sehimke综合征 (SMARCALL缺陷)、MYSM1缺陷、MOPD1缺陷、EXTL3缺陷

⑤ 高IgE综合征 (HIES)

Job综合征 (AD遗传, STAT3 GOF突变)、Comel-Netherton综合征 (SPINK5缺陷)、PGM3缺陷

⑥ 先天性角化不良、骨髓发育不良、短端粒综合征

DKC1、NHP2、NOP10、RTEL1、TERC、TERT、TINF2、TPP1、DCLRE1B、PARN、WRAP53等基因突变; Coats plus综合征

⑦ 维生素B₁₂及叶酸代谢障碍; ⑧ 外胚层发育不良伴免疫缺陷; ⑨ 钙通道缺陷; ⑩ 其他缺陷

(3) 以抗体为主的免疫缺陷	
①各种Ig严重降低伴B细胞严重降低或缺失：X连锁无丙种球蛋白血症 (XLA)；AR无丙种球蛋白血症	包括Btk缺陷、 μ 重链缺陷、 $\lambda 5$ 缺陷、Ig α 缺陷、Ig β 缺陷、BLNK缺陷、PIK3R1缺陷、E47转录因子缺陷等
②至少两种血清Ig显著降低伴B细胞正常或降低	未发现致病基因的常见变异型免疫缺陷病 (CVID)、PIK3CD (GOF)、PIK3R1 (LOF)、PTEN (LOF)、CD19缺陷、CD20缺陷、CD21缺陷、CD81缺陷、诱导共刺激分子 (ICOS) 缺陷、跨膜蛋白活化因子钙离子信号调节亲环素配体 (TACI) 缺陷、B细胞活化因子 (BAFF) 受体缺陷、TWEAK缺陷等
③血清IgA及IgG严重降低伴IgM正常或升高及B细胞数目正常	活化诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶 (AID) 缺陷、尿嘧啶-DNA转葡萄糖基酶 (UNG) 缺陷、INO80缺陷、MSH6缺陷
④同种型或轻链缺陷伴B细胞数量正常	Ig重链缺失、 κ 链缺陷、独立的IgG亚类缺陷、IgA缺陷伴IgG亚类缺陷、选择性IgA缺陷、特异性抗体缺陷、婴儿期暂时性低丙种球蛋白血症 (B细胞数量正常)、选择性IgM缺陷、CARD11功能获得性突变

(4) 免疫失调性疾病	
① 家族性噬血细胞淋巴组织细胞增生综合征 (FLH)	穿孔素缺陷、UNC13D缺陷、突触融合蛋白 11 (STX11) 缺陷, STXBP2缺陷、FAAP24缺陷
② 家族性噬血综合征伴色素减退	Chediak—Higashi综合征、Griscelli综合征2型、2型和10型 Hermansky-Pudlak综合征
③ 调节性T细胞缺陷	X连锁多内分泌腺病-肠病-免疫失调综合征、CD25缺陷、CTLA4缺陷、LRBA缺陷、STAT3功能获得性突变、BACH2缺陷
④ 伴或不伴淋巴增殖的自身免疫病	自身免疫性多内分泌腺病伴念珠菌病和外胚层发育不良 (APECED)、ITCH缺陷、TPP2缺陷、JAK1功能获得性突变、氨酰基脯氨酸二肽酶缺陷
⑤ 自身免疫淋巴增生综合征 (ALPS, Canale-Smith综合征)	FAS、FASL、caspase 10、caspase 8、FADD等凋亡通路相关基因缺陷
⑥ 免疫失调伴结肠炎	IL10、IL10Ra、IL10Rb等基因缺陷; NFAT5单倍体剂量不足。
⑦ 易感EBV的淋巴增殖性疾病	X连锁淋巴组织增生综合征I (XLP1)、XLP2、X连锁凋亡抑制因子 (XIAP) 缺陷、Itk缺陷、CD27缺陷、CTPS1缺陷、RASGRP1缺陷、CD70缺陷、RLTPR缺陷、MAGT1缺陷、PRKCD缺陷等

PID分类（5）：先天性吞噬细胞数量和（或）功能缺陷

（5）先天性吞噬细胞数量和（或）功能缺陷

①严重先天性粒细胞减少症；②Kostmann病；③周期性中性粒细胞减少症；④X连锁粒细胞减少 / 脊髓发育不良；⑤P14缺陷；⑥白细胞黏附缺陷（LAD）1型；⑦LAD2型；⑧LAD3型；⑨Rac 2缺陷；⑩β肌动蛋白缺陷；⑪局限性幼年牙周炎；⑫Papillon-Lefevre综合征；⑬特殊颗粒缺陷；⑭Shwachman-Diamond综合征；⑮X连锁慢性肉芽肿性疾病（CGD）；⑯常染色体CGD；⑰中性粒细胞G-6PD缺陷等；共39种

PID分类（6）：固有免疫缺陷

（6）固有免疫缺陷

①孟德尔遗传分支杆菌易感性疾病；②疣状表皮发育不良（HPV）；③严重病毒感染性疾病；④HSV脑炎；⑤侵袭性真菌病；⑥皮肤黏膜念珠菌病；⑦细菌易感的TLR通路缺陷；⑧其他与非造血组织相关的免疫缺陷病；共52种

PID分类（7）：自身炎症性疾病

（7）自身炎症性疾病

①I型干扰素病：Aicardi-Goutieres综合征I型、RNASEH2B、RNASEH2C、RNASEH2A缺陷等；②炎症小体相关性疾病：家族性地中海热（MEFV）；甲羟戊酸激酶缺陷（高IgD综合征）；Muckle-Wells综合征；家族性寒冷性自身炎症综合征（CIAS）；新生儿多系统炎症疾病（NOMID）或婴儿期慢性神经表皮关节（CINCA）综合征；NLRP1缺陷；③非炎症小体相关性疾病：肿瘤坏死因子受体相关的周期热综合征（TRAPS）、化脓性无菌性关节炎-脓皮病性坏疽-痤疮综合征、Blau综合征、慢性复发性多灶性骨髓炎及先天性红细胞生成异常性贫血（Majeed综合征）等；共37种

PID分类 (8) : 补体缺陷

(8) 补体缺陷 :
补体9个活性成分 ($C_1 \sim C_9$) 和5个调节蛋白 (C_1 抑制物、 C_4 结合蛋白、备解素、H因子和I因子) 组成 , 上述成分均可发生缺陷。

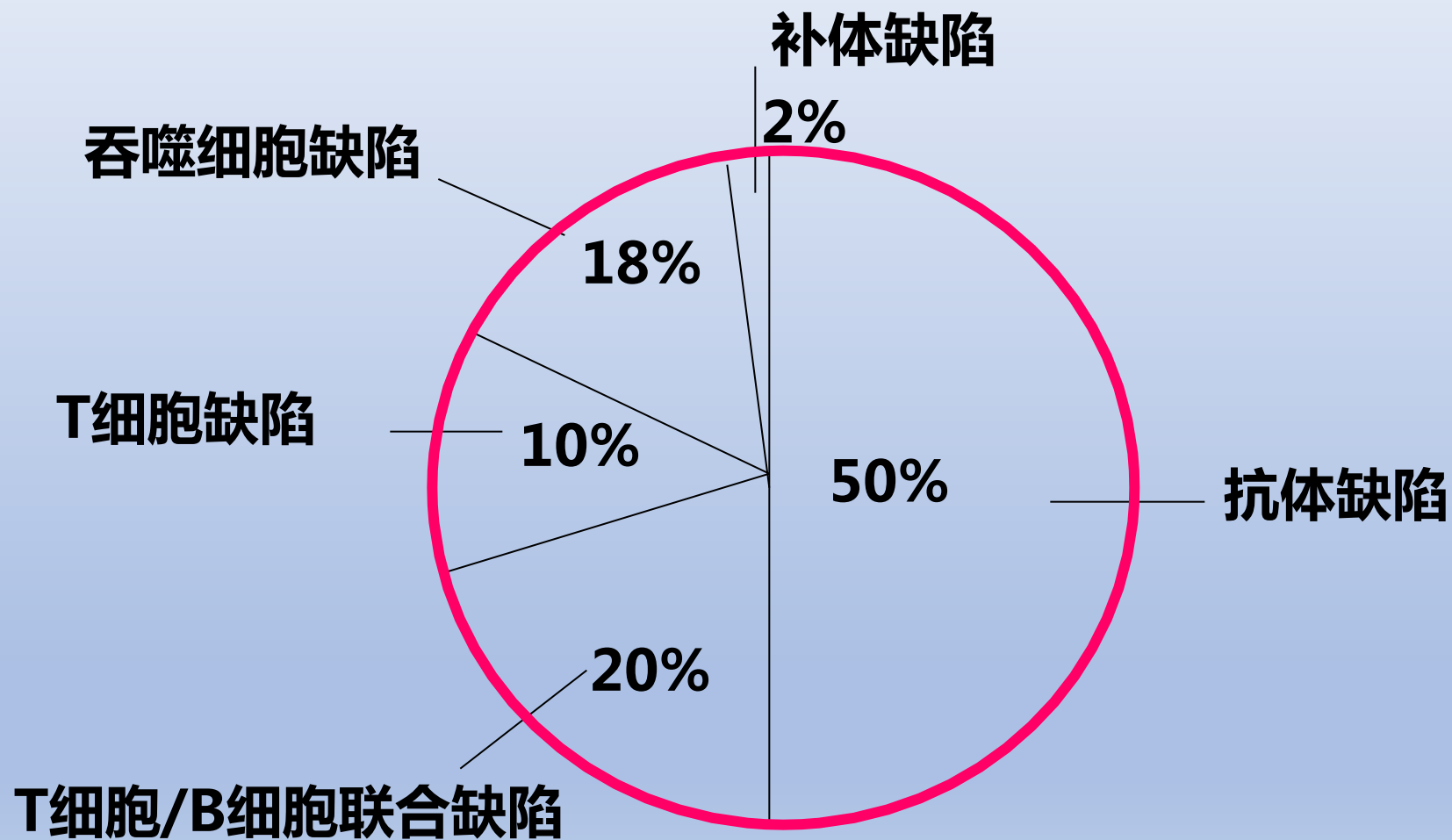
C_{1q} 、 C_{1r} 、 C_{1s} 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_{7a} 、 C_{8a} 、 C_{8b} 、 C_9 、 C_1 抑制物、I因子、H因子、D因子缺陷、备解素缺陷、补体受体3缺陷、CD59缺陷、阵发性睡眠性红细胞尿和甘露聚糖凝集素缺陷等 ; 共30种

PID分类 (9) : 原发性免疫缺陷病拟表型

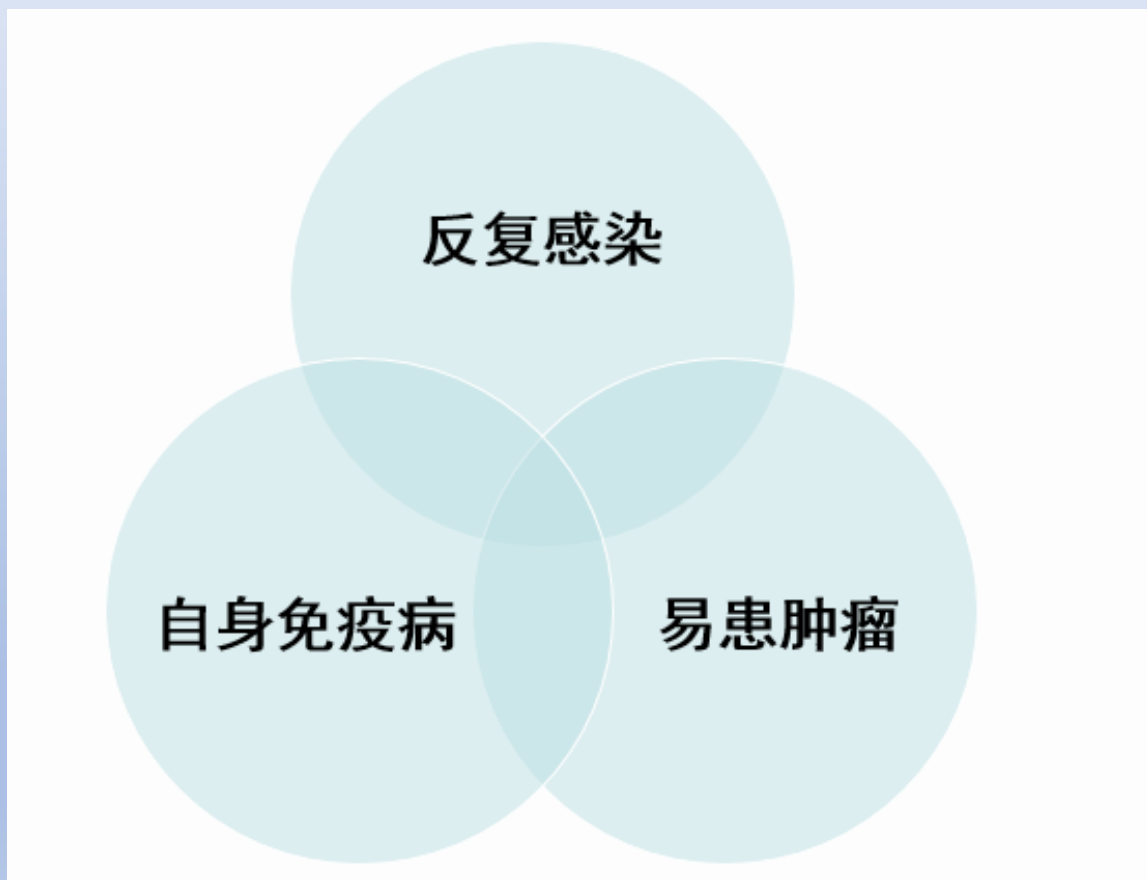
(9) 原发性免疫缺陷病拟表型

- ①体细胞突变相关疾病 : TNFRSF6体细胞突变、RAS相关白细胞增殖性疾病 (NRAS、KRAS功能获得性突变、) STAT5b功能获得性突变、NLRP3缺陷、STAT3功能获得性突变 ;
- ②自身抗体相关性疾病 : 产生针对IL-17、IL-22、IL-6、GM-CSF、CI抑制物等的自身抗体

PID主要类别构成比



PID共同临床表现



反复和慢性感染

- 特点：反复、严重、持久、难治的感染
- 感染部位：肺炎、中耳炎、鼻窦炎、关节、皮肤、消化道、泌尿道、深部脏器
- 病原：多种多样，与缺陷基因及所致免疫功能缺陷相关，可能为广谱或窄谱
- 机会感染：卡氏肺囊虫、隐孢子菌、正常菌群
- 减毒活疫苗感染：卡介苗、口服脊髓灰质炎疫苗等

自身免疫病

- **血液系统**：自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少、粒细胞减少、全血细胞减少
- **内分泌腺**：甲状腺、胰腺、甲状旁腺等
- **其他器官**：关节炎、血管炎、肾炎、胆管炎、肠病、间质性肺病、狼疮样疾病等

易患肿瘤

- 淋巴瘤
- 白血病
- 其他肿瘤：皮肤癌、肺癌、脑部肿瘤等

其他临床表现

- 家族史：约30%PID病人有家族史
- 生长发育迟缓：如严重联合免疫缺陷病
- 肝脾淋巴结肿大：如淋巴增殖类疾病
- 扁桃体/淋巴结缺如：如无丙种球蛋白血症

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/217152053014006121>