

湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征产前诊断 1 例

魏然 石晓梅 丁红珂 钟燕芳 潘小英

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 510010)

【中图分类号】 R714.55 【文献标识码】 B

1 病例摘要

孕妇, 32岁, G3D2, 因“停经 18⁺周, 曾育湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征患儿”来本院咨询。孕妇曾于 2004 年剖宫产 1 男婴, 于 5 岁时夭折(典型湿疹、血小板减少、反复感染、出血), 病因不明。2010 年再次剖宫产 1 男婴, 因与第一胎男孩均有典型湿疹、血小板减少、反复感染、出血等症状, 就诊外院, 诊断为湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征(WAS 综合征), 于 1 岁夭折。本次妊娠后就诊本院医学遗传中心门诊, 本中心予抽取母血行 WAS 综合征相关基因检测。结果提示孕妇: WAS 基因 c. 257G>T(R86L, rs132630268) 杂合, 基因测序结果证实孕妇为湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征(WAS 综合征)基因携带者。建议行羊膜腔穿刺查胎儿 WAS 基因, 羊水检测结果提示胎儿基因型为野生型 c. 257G/G(见图 1、2), 胎儿没有遗传母亲的致病基因。孕妇于孕 37 周行剖宫产分娩 1 男婴, 出生体重 3.35Kg, 随访时自诉出生时及出生后情况良好。

2 讨论

Wiskot-Aldrich 综合征(WAS)是一种罕见的 X 连锁隐性遗传性疾病, 发病率约为 1/100 万~1/1000 万, 主要见于儿童, 成人罕见^[1]。一般男性发病, 女性携带, 亦有因 X 染色体非随机灭活所致女性携带者患病的报道^[2]。该病是一种原发性免疫缺陷病, 以湿疹、血小板减少、反复感染、易患淋巴系统恶性肿瘤和自身免疫性疾病为特征的原发性免疫缺陷病^[3,4]。

1994 年通过定位克隆技术分离出致病基因, 命

名为 WAS 基因(Wiskott-Aldrich 基因)。其基因编码在 Xp11.22, WAS 基因包括 12 个外显子, 基因组 DNA 长度为 9000bp, 其 cDNA 由 1821 个碱基组成。该致病基因编码的蛋白称为 WASP, WASP 相对分子质量为 54000, 富有脯氨酸、亮氨酸和甘氨酸^[5]。WASP 表达于所有非红系造血细胞, 作用于细胞膜表面肌动蛋白细胞骨架形成的信号转导, 并有助于细胞伪足小体的形成, 对细胞的移动起重要作用。WASP 基因突变将影响血小板生成、聚集及淋巴细胞迁移、接受抗原刺激、信号转导及活化等功能^[6]。

对于先天性或早发(1 岁以内, 特别是 6 个月以内)血小板减少的男性患儿应注意考虑该病, 若同时有湿疹和反复感染的病史, 更应考虑患 WAS 的可能。WAS 患儿化脓性外耳道炎发生率较高, 亦可发生肺炎及鼻窦炎, 严重感染可发生败血症、脑膜炎, 还可发生病毒、卡氏肺囊虫、念珠菌感染^[7]。Sullivan KE 等^[8]在对 WAS 患者的随机调查研究发现典型的小血小板性血小板减少、反复感染、湿疹三联征只在 27% 的病例中出现^[7]。至少 40% 的 WAS 患者出现自身免疫系统疾病, 包括溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、中性粒细胞减少症、关节炎、血管炎和免疫相关的肝肾功能损害。Dupusi Girod 等^[9]发现青少年脾切除前血清高浓度的 IgM 可能是发展为自身免疫性溶血性贫血的一个高危因素, 然而, 其确切的预测价值尚需进一步研究。WAS 患者, 特别是感染 EB 病毒时, 有较高的风险发展为淋巴瘤。Schurman 等^[10]发现随着年龄的增加, 其发生自身免疫性疾病的风险随着增高, 淋巴瘤的发生率也随着增加, 13% 的 WAS 患者可发展为淋巴瘤。

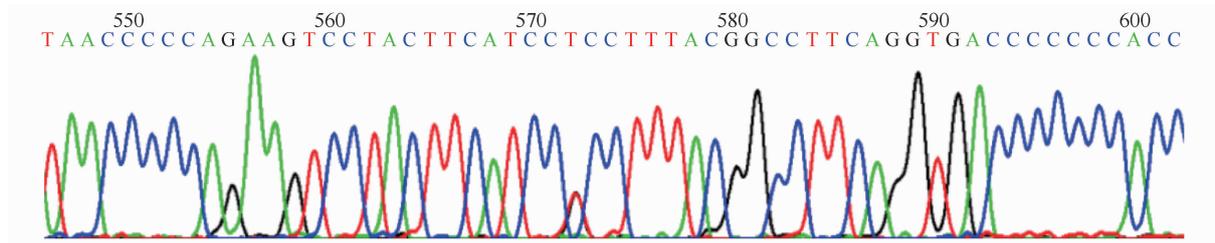


图 1 孕妇 WAS 基因测序: c. 257G>T(R86L,rs132630268)杂合

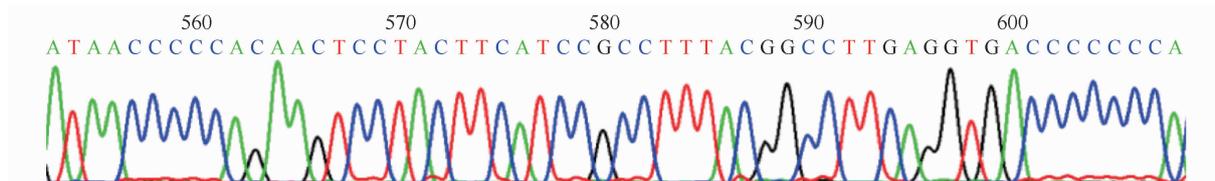


图 2 胎儿 WAS 基因测序:野生型 c. 257G/G

近年来关于 WAS 基因和 WASP 的研究已经取得了迅猛的发展,目前认为,WAS 临床表型多样,包括典型 WAS、X 连锁血小板减少症(X-linked thrombocytopenia, XLT)、间歇性 X 连锁血小板减少症(intermittent X-linked thrombocytopenia, IX-LT)和 X 连锁粒细胞减少症(X-linked neutropenia XLN)。为了更有利于区分不同的临床表型,根据血小板减少、湿疹、感染的严重程度及是否发生自身免疫性疾病和肿瘤,引入了 WAS 的评分标准^[11]。1 分(轻型 XLT):仅有血小板减少、血小板小,无或轻度免疫缺陷;2 分(重型 XLT):为轻型 XLT 伴轻度或暂时湿疹、轻度免疫缺陷,感染不频繁,无并发症;3 分(轻型 WAS):血小板减少、血小板小、中度湿疹、免疫缺陷和感染;4 分(重型 WAS):轻型 WAS 伴严重、难以控制的湿疹和危及生命的感染;5 分:XLT 或 WAS 伴自身免疫性疾病或和恶性疾病。

WAS 患儿预后差,文献报道,未行造血干细胞移植的 WAS 患者,其平均生存年龄为 14.5 岁。其主要死亡原因包括感染(44%)、恶性肿瘤(26%)、出血(23%)^[9]。骨髓移植是较好的治疗 WAS 的方法,但是干细胞配型困难及移植后的移植物抗宿主病及感染等并发症限制了其应用。基因治疗正逐渐

成为治疗 WAS 的主要方法,但仍需要更长期的临床研究以确保患儿的安全性^[12,13]。

该病例中孕妇既往生育两男性患儿,均有典型湿疹、血小板减少、反复感染等症状,临床表现符合 WAS,基因测序结果证实孕妇为 WAS 基因携带者。女性携带者后代男胎发病概率为 50%,WAS 患儿预后较差,应建议行产前诊断。在患儿出生后预防性使用抗生素等治疗,并积极早期行 HCT 或基因治疗。

参 考 文 献

[1] Ochs HD, Thrasher AH. The Wiskott-Aldrich syndrome [J]. Allergy Clin Immunol, 2006,117(4):725-738.
 [2] Boonyawat B, Dhanraj S, Alabbas F, et al. Combined de novo mutation and non-random X chromosome inactivation causing Wiskott Aldrich syndrome in a female with thrombocytopenia[J]. Clin Immunol,2013,33(7):1150-1155.
 [3] Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review[J]. Ann N Y Acad Sci, 2013, 1285:26-43.
 [4] Galy A, Thrasher AJ. Gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2011, 11(6):545-550.
 [5] Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott Aldrich syndrome[J]. Cell, 1994,78(4):

- 635-644.
- [6] Blundell MP, Worth A, Bouma G, et al. The Wiskott Aldrich syndrome: The action cytoskeleton and immune cell function[J]. Dis Markers, 2010,29 (3/4):157-175.
- [7] Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, et al. A multi-institutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome[J]. Pediatr, 1994, 125:876-885.
- [8] Ariga T. Wiskott-Aldrich syndrome: an x-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features [J]. Allergol Int, 2012, 61(2):183-189.
- [9] Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients[J]. Pediatrics, 2003, 111:e622-627.
- [10] Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome[J]. Curr Opin Rheumatol, 2003, 15: 446-453.
- [11] Zhu Q, Zhang M, Blaese RM, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia are caused by mutations of the same gene[J]. Blood, 1995, 86 (10):3797-3804.
- [12] Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, et al. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15 (1 Suppl):84-90.
- [13] Galy A, Thrasher AJ. Gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2011, 11 (6): 545-550.

(收稿日期:2015-09-14)

编辑:宋文颖

· 视频导读 ·

不完美的孩子、不存在的孩子——胎儿医学与医学伦理

陈倩

(北京大学第一医院)

不完美的孩子、不存在的孩子

——胎儿医学与医学伦理

北京大学第一医院

陈倩



胎儿医学发展了数十年,很多问题已经不仅仅涉及到技术,法律、文化、宗教、心理也往往左右了最终的治疗结果,伦理学就是其中很重要的因素之一,各种产前诊断技术与干预处理是否符合伦理学原则?如何处理具有先天异常的胎儿?这些都是胎儿医学工作者们所面临的伦理挑战。

追求完美的孩子没有错,但不完美的孩子就没有出生的权利了么?“舍”与“取”又该如何衡量?在今年的“胎儿医学大会”上,来自北京大学第一医院的陈倩教授向大家讲述了她作为一名妇产科医生对于生命价值以及医学伦理学的思考。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.04.014