

一个 Wiskott - Aldrich 综合征家系的基因分析

王阳 郝长来

承德医学院附属医院血液内科 067000

通信作者:郝长来,Email:haochenglai882@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.011

Gene analysis of a family with Wiskott-Aldrich syndrome

Wang Yang, Hao Changlai

Department of Hematology, Affiliated Hospital of Chengde Medical university, Chengde

Corresponding author: Hao Changlai, Email: haochanglai882@163.com

Wiskott-Aldrich 综合征 (WAS) 又称湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征^[1], 是一种罕见的 X 连锁隐性免疫缺陷疾病, 主要表现为血小板减少、湿疹、反复感染和血性腹泻, 随年龄的增长可罹患自身免疫性疾病及恶性肿瘤^[2]。全世界范围内该疾病的年发病率为 (1~10)/100 万^[3]。患者常因血小板减少引起的出血症状就诊, 可误诊为免疫性血小板减少症、再生障碍性贫血等疾病^[4]。现对一个 WAS 家系进行回顾性分析, 探讨 WAS 的临床特征、致病基因突变特点。

病例资料

先证者,男,14岁,满族,自2岁起间断发生鼻出血(量不多,能自止),未诊治;8岁时发生血尿,曾于多家医院就诊,诊断“免疫性血小板减少症”,治疗效果不佳;因“血便3周,伴咳嗽1周”入院。家族史:先证者同胞哥哥有相似病史,未给予特殊处理,于22岁时死于脑出血;先证者舅舅于5岁时死亡,具体死因不详。家族中其他成员无类似病史,该家系遗传系谱见图1。查体:患儿神清语利,查体合作。周身皮肤可见散在瘀点,耳廓周围、颈部、后背部、手臂、脚踝部多处可见红色丘疹伴血痂(图2),睑结膜轻微苍白,外耳道可见少量脓性分泌物,腹股沟处可触及直径约3 cm肿块,质软。活动度好,心、肺、腹查体无异常,双下肢无水肿。血常规:WBC $14.11 \times 10^9/L$, HGB 93 g/L, PLT $14 \times 10^9/L$, 血小板分布宽度、血小板平均体积以及血小板压积均未测出;外周血T细胞亚群:CD3 67.4%, CD4 17.0%, CD8 46.6%, CD4:CD8 比值为0.36:1, CD19 6.60%、NK 20.7%;IgG 9.02 g/L(参考值7.00~16.00 g/L), IgA 6.42 g/L(参考值0.70~4.00 g/L), IgM 0.67 g/L(参考值0.40~2.30 g/L), C3 0.86 g/L(参考值0.90~1.80 g/L), C4 0.18 g/L(参考值0.10~0.40 g/L)。入院后给予甲泼尼龙350 mg/d \times 3 d,输注单采少白细胞血小板10 U及头孢曲松抗感染治疗,4 d后好转出院。

采集先证者及其父亲、母亲外周血标本 4 ml(EDTA 抗凝),送北京迈基诺医学检验所进行 WAS 基因测序分析,以 Sanger 测序法对检出突变进行验证。结果显示患儿 WAS 基

因存在 IVS8+1delGTGA 剪切突变;患儿母亲存在该位点的杂合突变,父亲该位点无变异出现。经文献检索及数据库比对发现该位点 IVS8+1delGTGA 剪切突变为 WAS 的热点突变。

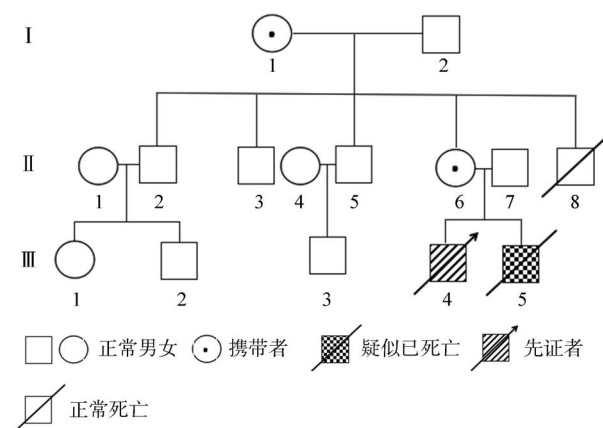


图1 Wiskott - Aldrich综合征患者家系图



图2 Wiskott-Aldrich综合征患者踝部湿疹样皮损

讨 论

WAS 由 Alfred Wiskott 和 Robert Aldrich 发现而得名^[5]。WASp 是一种含有 502 个氨基酸的大分子蛋白质,参与从细胞表面受体蛋白到肌动蛋白细胞骨架的信号转导等活动^[2]。WASp 是肌动蛋白细胞骨架的关键调节因子,几乎涉及整个造血细胞,可影响 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、单核细胞和树突状细胞、多形核细胞以及血小板等细胞的功能。目前,关于

WAS 已报道大约 300 多种基因突变类型,涉及 3 个剪接位点突变和 3 个编码区点突变等 6 个热点突变。当突变位于 665C>T(R211X)、IVS8+1G>N 及 IVS8+1-+6del GTGA 时,多表现为 WASp 缺失,具有典型的湿疹、血小板数目以及体积的异常、免疫缺陷等一系列的 WAS 临床表现^[4]。本研究患儿出现的 IVS8+1delGTGA 剪接位点突变导致的临床症状与文献报道一致,即患儿表现为典型的 WAS 征象。本例患者 IVS8+1delGTGA 突变位于 8 号内含子上游,对内含子上游的核苷酸位置产生影响,使得转录过程提早结束,该蛋白的表达调控出现异常,即使存在少量正常的 mRNA,也不能逆转患儿的遗传突变,导致尽管蛋白质结构并没有出现明显异常,其仍然丧失了正常的 WASP 功能^[2]。

WAS 基因发生的不同突变类型导致 WASP 结构域发生不同的构象改变,造成不同的临床表现。除典型的 WAS 以外还包括 X 连锁血小板减少症(XLT)、间歇性 XLT(IXLT)、X 连锁粒细胞减少症(XLN)。典型的 WAS 仅占整个 WAS 突变表型的 25%^[6],因此,准确区分上述四种表型对于 WAS 的诊疗不可或缺^[7]。

随着基因测序技术的日渐成熟,可以较容易明确 WAS 基因的变异类型,并依据突变区域及类型预测 WAS 的表型及预后^[8]。关于治疗,研究者强调了多学科诊疗对于 WAS 患者的必要性,需要儿科、干细胞移植及皮肤科医师组建综合管理团队。WAS 患者相应的支持治疗是必要的。就感染而言,文献中指出,对于既往出现严重感染以及基因型、蛋白表型提示预后不良的患者应常规给予抗生素预防感染,对抗生素的用量也给出了明确的建议(磺胺类抗生素预防细菌感染,对于同时罹患支气管扩张症或者顽固性慢性中耳炎患者应额外加用阿奇霉素治疗),但并不支持抗病毒以及抗真菌药物的预防性应用^[6,9]。就出血而言,对于严重出血患者建议给予血小板输注。值得注意的是,出血严重程度的评估不应依赖于血小板计数而是临床表现。此外,静脉丙种球蛋白可在疾病早期适量使用以减少感染,提升生活质量^[10]。就湿疹而言,应由专业的皮肤科医师给予恰当处理,推荐糖皮质激素局部应用^[6]。

WAS 患儿若不进行造血干细胞移植,终将死于感染(44%)、恶性肿瘤(26%)、出血(23%)等^[11]。一项多中心回顾性研究^[12]分析了自 1979 至 2001 年接受造血干细胞移植的 96 例 WAS 患者的生存情况,移植后 7 年无事件生存率达 75%。Hacein-Bey Abina 等^[13]将基因治疗成功应用于人体,通过单基因修饰的 CD34⁺细胞与具有自我失活功能的慢病毒载体融合,形成了被命名为 LV-w1.6 WASp 的 WAS 校正基因,该校正基因使得位于 WAS 基因近端启动子上的 1.6-Kb 片段表达 WAS 全长编码序列,使 6 例患者的临床症状得到改善。但是基因治疗的长期疗效及安全性仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 史瑞明,曹晓琴,刘志刚,等. Wiskott-Aldrich 综合征家系调查及基因突变分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2014, 19(4): 182-186. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2014.04.09.
- [2] Esmailzadeh H, Bordbar MR, Dastsooz H, et al. A novel splice site mutation in WAS gene in patient with Wiskott-Aldrich syndrome and chronic colitis: a case report [J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 123. DOI: 10.1186/s12881-018-0647-0.
- [3] Guillén-Rocha N, López-Rocha E, Danielian S, et al. Wiskott-Aldrich syndrome. a report of a new mutation [J]. Rev Alerg Mex, 2014, 61(3):219-223.
- [4] 刘超,陈晓燕,吴文齐,等. 13 例 Wiskott-Aldrich 综合征临床特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(5): 463-467. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.05.013.
- [5] 殷勇,陈健德. Wiskott-Aldrich 综合征相关疾病[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(4): 297-299. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.04.015.
- [6] Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review [J]. Ann N Y Acad Sci, 2013, 1285: 26-43. DOI: 10.1111/nyas.12049.
- [7] 赵惠君. Wiskott-Aldrich 综合征诊断治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(15): 1129-1132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.15.003.
- [8] Jin Y, Mazza C, Christie JR, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation [J]. Blood, 2004, 104(13): 4010-4019. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1592.
- [9] Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 292(1): 156-163.
- [10] Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations [J]. Blood, 2004, 103(2): 456-464. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1480.
- [11] 肖慧勤,赵晓东. Wiskott-Aldrich 综合征的临床研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(21):1682-1685.
- [12] Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al. Long-term Outcome Following Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Wiskott-Aldrich Syndrome: Collaborative Study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. Blood, 2008, 111(1): 439-445. DOI: 10.1182/blood-2007-03-076679.
- [13] Hacein-Bey Abina S, Gaspar HB, Blondeau J, et al. Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome [J]. JAMA, 2015, 313(15): 1550-1563. DOI: 10.1001/jama.2015.3253.

(收稿日期:2019-09-28)

(本文编辑:徐茂强)