

重组激活基因缺陷与免疫缺陷病表型

黄雅莉

重庆医科大学附属儿童医院 重庆

【摘要】重组激活基因 1/2 (Recombination activating genes, RAG1/2) 通过参与 V、D、J 重组, 启动淋巴细胞受体形成的分子过程。RAG1/2 缺陷可以导致一系列严重的免疫缺陷病, 包括重症联合免疫缺陷 (Severe combined immunodeficiency, SCID)、Omenn 综合征 (Omenn syndrome, OS)、非典型 SCID (Atypical SCID, AS)、迟发性联合免疫缺陷伴肉芽肿和/或自身免疫 (Combined immunodeficiency with granulomas and/or Autoimmunity, CID-G/AI), 以及其他迟发非典型表现。不同的临床表型可以表现出截然不同的临床症状, 特别是越来越多的不典型 SCID 和 CID-G/AI 被发现, 极大地丰富了该病的临床表现谱, 同时也给一线医生识别并诊断该病带来了挑战。本文对 RAG1/2 缺陷的各种表型进行总结, 为提高临床医师对该病的认识, 早期识别、诊断该病以及治疗提供参考。

【关键词】重组激活基因; 重症联合免疫缺陷; omenn 综合征; 非典型 SCID; 自身免疫

Recombination activating gene deficiency and immunodeficiency phenotype

Yaju Huang

Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

【Abstract】 Recombination activating genes (RAG1/2) initiates the molecular process of lymphocyte receptor formation by participating in VDJ recombination. RAG1/2 deficiency can cause a series of serious immunodeficiency diseases, including severe combined immunodeficiency (SCID), Omenn syndrome (OS), atypical SCID (AS), Delayed combined immunodeficiency with granulomas and/or autoimmunity (CID-G/AI), as well as other late-onset atypical manifestations. Different clinical phenotypes can show different clinical symptoms, especially more and more atypical SCID and CID-G/AI are found, which not only greatly enriches the clinical manifestation spectrum of the disease, but also brings challenges to front-line doctors to identify and diagnose the disease. This paper summarizes various phenotypes of RAG1/2 deficiency, so as to provide reference for clinicians to improve their understanding of the disease, early identification, diagnosis and treatment of the disease.

【Keywords】 Recombination Activating Genes; Severe Combined Immunodeficiency; Omenn Syndrome; Atypical SCID; Autoimmunity

重症联合免疫缺陷 (SCID) 是一组免疫系统严重功能障碍的遗传性疾病, 在细胞和体液免疫方面均存在严重缺陷, 其特征是反复、致命的重症感染, 如不及时进行免疫重建, 多数患儿在 2 岁内死亡^[1-2]。多种基因缺陷均可导致 SCID 的发生, 包括 RAG1/2、JAK3、IL2RG、IL7R、NHEJ1、LIG4、ADA、RAC2 等基因突变, 其中以 IL2RG、RAG1/2 基因突变较为常见^[3]。

RAG1/2 基因编码一种在 T 细胞和 B 细胞发育早期阶段起关键作用的淋巴细胞特异性蛋白——RAG 蛋白。RAG1 和 RAG2 蛋白结合形成一个四聚体复合体, 可以识别 V、D、J 基因两侧的重组信号序列 (RSS), 使 DNA 双链发生断裂、目的基因重组, 随后由非同源末端连接 (NHEJ) 修复途径进行 DNA 修复, 从而产生具有广泛抗原识别性的免疫细胞^[4-7]。当 RAG1 或 RAG2 任一基因缺陷时, 均可

导致四聚体合成异常,造成患儿受体库多样性明显受限。

1 RAG 缺陷的临床分型

RAG1/2 缺陷患儿的临床异质性大,起病年龄、临床症状、分子免疫学特征都有可能产生较大差异。在 90 年代中期,RAG 缺陷被认为导致经典 SCID 或者 Omenn 综合征,但随着对该病认识的加深,越来越的临床表型被发现。有学者按照 RAG 蛋白活性的高低,将其分为无重组酶活性(<1%野生型重组酶活性)和残留部分重组酶活性(>1%野生型重组酶活性)两大类。其中无重组酶活性包括经典 SCID、经典 SCID 伴母胎植入,残留部分重组酶活性包括经典 Omenn 综合征、不完全 Omenn 综合征、

$\gamma\delta$ T 细胞优势扩增、肉芽肿性炎、母胎输入等表型^[8]。也有学者描述了泄露型 SCID (LeakySCID)、不典型 SCID 等其他表型^[9]。但都没有一个公认统一的 RAG 临床表型分型标准。原发性免疫缺陷治疗联盟 (Primary Immune Deficiency Treatment Consortium, PIDTC) 根据 T 细胞绝对计数、T 细胞增殖功能、有无母胎植入 (Transplacental Maternal Engraftment, TME) 以及有无自身免疫现象等方面,将 RAG 突变患儿分为典型 SCID、Omenn 综合征、非典型 SCID、联合免疫缺陷伴肉芽肿和/或自身免疫四种表型 (表 1),这成为目前较为公认的分型标准^[5,10]。

表 1 RAG 缺陷患儿临床表型分型标准 (PIDTC)

	CD3+ T 细胞数量	T 细胞功能*	母胎植入	其他表现
SCID	< 300/ul	<10%	有/无	—
OS	\geq 300/ul	\leq 30%	无	全身皮疹;肝脾肿大;淋巴结病等
AS	<2 岁: <1000/ul; <4 岁: <800/ul; >4 岁: <600/ul	\leq 30%	无	—
CID-G/AI	<2 岁: <1000/ul; <4 岁: <800/ul; >4 岁: <600/ul	#	无	发病年龄延迟和 / 或合并自身免疫现象

*: T 细胞通过 PHA 刺激后增殖功能正常值下限

#: —表示标准中没有描述

1.1 典型 SCID

典型 SCID 的免疫表型为 T-B-NK+, 一般认为由 RAG 基因无义突变导致^[5,11]。患儿通常在生后几周内起病,容易发生危及生命的早发性感染和机会性感染,临床多表现为反复的呼吸道感染、迁延性腹泻及其他重症感染。病原谱包括病毒 (巨细胞病毒、EB 病毒、单纯疱疹型病毒 1 型、水痘带状疱疹病毒、腺病毒等)、真菌 (耶氏肺孢子虫、念珠菌和曲霉菌等) 以及细菌 (结核分枝杆菌、假单胞菌等) 等^[5,9], 特别是在我国,卡介苗感染将对 SCID 患儿造成极其严重的后果^[12]。如不早期进行免疫重建,大多在 2 岁内死亡^[13]。

人类胎盘允许有核细胞在母亲和胎儿之间双向传递,健康婴儿的免疫系统会清除这些细胞,但 SCID 患儿则可能缺乏排斥循环中母体 T 细胞所需

的功能性免疫^[14-16]。伴有 TME 的患儿,由母体来源的 T 细胞介导的移植物抗宿主病 (Graft-versus Host Disease, GvHD) 是其重要临床特征之一。临床可表现为皮肤受累,引起局部或弥漫性的皮疹;也可累及到肝脏,包括肝脾肿大、肝酶升高和胆汁淤积等;胃肠道受累主要表现为腹泻;包括血液系统受累等;程度轻重不一。由于移植前 TME 的存在与 GvHD 的风险增加相关,加入血清疗法或其他免疫抑制剂降低抗 GvHD 的程度可能有助于早期免疫重建,并降低与感染有关的发病率和死亡率^[16-17]。

1.2 Omenn 综合征

Omenn 综合征患儿通常在新生儿期即可起病,特征表现是全身剥脱性红皮病,伴有脱发、淋巴结肿大、肝脾肿大、慢性腹泻、反复严重感染和生长障碍等^[18]。造成这一现象的原因可能是由于大量活

化和寡克隆的 T 细胞可以浸润皮肤、肝脏、消化道等多个部位,进一步导致移植物抗宿主样疾病^[19]。这与 TME 导致 GvHD 反应不同,一个是母体 T 细胞,一个是自体 T 细胞的浸润。这类患者通常表现为 T+B-NK+表型, B 细胞水平极低,因此常伴有低丙种球蛋白血症,若合并嗜酸性粒细胞增多症时,血清 IgE 水平也经常升高^[20]。

在一项动物模型的研究中^[21],基因治疗的小鼠表皮和真皮的浸润减少,降低了 Omenn 综合征皮肤损害的严重程度,同时也为基因治疗干预以自身免疫和炎症为特征的其他原发性免疫缺陷病提供了希望。

1.3 非典型 SCID

患儿发病年龄通常>6个月,或6个月内发病,但症状较轻微、感染易控制,不在早期进行免疫重建,存活时间可能较典型 SCID、Omenn 综合征稍长^[22]。尽管这类患儿 T 细胞计数仍低于正常水平,但保留了部分功能,他们可能出现类似于 OS 的临床表现,如皮疹等,但不会出现严重的淋巴细胞增生现象^[5]。同时,感染部位、感染病原谱与典型 SCID 基本一致,但多伴有自身免疫现象^[5,22]。

1.4 联合免疫缺陷伴肉芽肿和/或自身免疫

CID-G/AI 患儿同样具有发病延迟的特点,甚至可以生存到成年,仅表现为较轻的适应性免疫损害^[23]。肉芽肿和/或多种自身免疫现象是此型患儿的突出表现,包括血细胞减少、肉芽肿^[24]、皮疹、血管炎^[25]、炎症性肠病、关节炎^[26]等,且免疫球蛋白水平可以低于正常,亦可以高于正常水平。通常合并的自身免疫现象程度较重且多种免疫抑制剂治疗效果不佳,根治仍需造血干细胞移植^[27]。

实际上,CID-G/AI 多被认为是 AS 的一种表现形式,有时难以将 AS 与 CID-G/AI 完全区分^[28]。

2 讨论

RAG 缺陷患儿临床表现及分子免疫学特征均有可能表现出巨大差异,在已经报道过的病例中,也不难发现,哪怕是同一个基因型也可能表现出不同的表现型,这取决于多种因素,如感染、疫苗、环境因素等^[28]。一项关于 RAG1 缺陷患儿重组酶活性与基因型-表型相关性的系统评价证明了 RAG1 突变体的重组酶活性与临床表现的严重程度之间的相关性^[11],然而,对患儿的观察表明,RAG 突变的基因型-表型相关性不是绝对的,这可能反映了

V(D)J 重组的半随机性和表观遗传因素的影响^[29]。

近年来,越来越多的 AS、CID-G/AI 表型被发现,其多样及不典型的临床表型、延迟起病的特点都为临床医生识别、诊断该病带来困难。虽然 RAG 突变 SCID 造血干细胞移植的存活率与其他基因突变的 SCID 相似^[13],但 RAG 缺陷的其他表型的预后则可能明显差于其他形式的 SCID^[30]。在这种情况下,基因治疗可能是一种强有力的替代方法,并在小鼠试验上证实了这一点^[21]。因此,基因治疗的新治疗方法有望改善 RAG 缺乏患儿的预后,包括合并严重自身免疫的患儿。如果成功,这些治疗方法可能也将会为其他形式的原发性免疫缺陷患儿带来类似的进展。

参考文献

- [1] H. BR. Molecular Defects in Human Severe Combined Immunodeficiency and Approaches to Immune Reconstitution[J]. Annual Review of Immunology, 2004, 22.
- [2] 王媛,吴俊峰,戴荣欣,等. 2例 Omenn 综合症患儿临床、免疫学特征及基因突变分析[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(8): 668-671, 676.
- [3] Tangye SG, Al-hertz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification From the International Union of Immunological Societies Expert Committee[J]. Journal of Clinical Immunology: International Journal of Inborn Errors of Immunity and Related Diseases, 2020, 40(5).
- [4] Schatz DG, Ji Y. Recombination Centres and the Orchestration of V(d)j Recombination[J]. Nature Reviews Immunology, 2011, 11(4).
- [5] Delmonte OM, Schuetz C, Notarangelo LD. Rag Deficiency: Two Genes, Many Diseases[J]. Journal of Clinical Immunology, 2018, 38(6).
- [6] Oettinger M, Schatz D, Gorka C, et al. Rag-1 and Rag-2, Adjacent Genes That Synergistically Activate V(d)j Recombination[J]. Science, 1990, 248(4962).
- [7] G LS, Zhaoqing B, W AF, et al. Rag Chromatin Scanning During V(d)j Recombination and Chromatin Loop

- Extrusion Are Related Processes.[J]. *Advances in Immunology*, 2018, 139.
- [8] Niehues T, Perez-becker R, Schuetz C. More Than Just Scid—the Phenotypic Range of Combined Immunodeficiencies Associated with Mutations in the Recombinase Activating Genes (rag) 1 and 2[J]. *Clinical Immunology*, 2010, 135(2).
- [9] Gennery A. Recent Advances in Understanding Rag Deficiencies[J]. *F1000research*, 2019, 8.
- [10] Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing Diagnostic Criteria for Severe Combined Immunodeficiency Disease (scid), Leaky Scid, and Omenn Syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium Experience[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(4).
- [11] Lee YN, Frugoni F, Dobbs K, et al. A Systematic Analysis of Recombination Activity and Genotype-phenotype Correlation in Human Recombination-activating Gene 1 Deficiency[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(4).
- [12] Xiaoming B, Jing L, Zhiyong Z, et al. Clinical, Immunologic, and Genetic Characteristics of Rag Mutations in 15 Chinese Patients with Scid and Omenn Syndrome.[J]. *Immunologic Research*, 2016, 64(2).
- [13] Elie H,R LB,M GL, et al. Scid Genotype and 6-month Posttransplant Cd4 Count Predict Survival and Immune Recovery.[J]. *Blood*, 2018, 132(17).
- [14] M B,I O,M SW, et al. Detection of Maternal Dna in Umbilical Cord Plasma By Fluorescent Pcr Amplification of Short Tandem Repeat Sequences.[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, 945.
- [15] M LY,S LE,N W, et al. Two-way Cell Traffic Between Mother and Fetus: Biologic and Clinical Implications.[J]. *Blood*, 1996, 88(11).
- [16] Wahlstrom J, Patel K, Eckhert E, et al. Transplacental Maternal Engraftment and Posttransplantation Graft-versus-host Disease in Children with Severe Combined Immunodeficiency[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 139(2).
- [17] Chang L, Brian D, J BJ, et al. Maternal T-cell Engraftment Interferes with Human Leukocyte Antigen Typing in Severe Combined Immunodeficiency.[J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2016, 145(2).
- [18] Rigoni R, Fontana E, Dobbs K, et al. Cutaneous Barrier Leakage and Gut Inflammation Drive Skin Disease in Omenn Syndrome[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 146(prepublish).
- [19] Kato M, Kimura H, Seki M, et al. Omenn Syndrome—review of Several Phenotypes of Omenn Syndrome and Rag1 / Rag2 Mutations in Japan[J]. *Allergology International*, 2006, 55(2).
- [20] O SS,E GI,E PO, et al. Molecular Characteristics, Clinical and Immunologic Manifestations of 11 Children with Omenn Syndrome in East Slavs (russia, Belarus, Ukraine).[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2016, 36(1).
- [21] Capo V,Castiello MC, Fontana E, et al. Efficacy of Lentivirus-mediated Gene Therapy in an Omenn Syndrome Recombination-activating Gene 2 Mouse Model Is Not Hindered By Inflammation and Immune Dysregulation[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 142(3).
- [22] 杜鸿强,安云飞,赵晓东. 不典型重症联合免疫缺陷病的临床研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(12): 906-909.
- [23] Marita B,Francesca P,D NL. Rag Deficiencies: Recent Advances in Disease Pathogenesis and Novel Therapeutic Approaches.[J]. *European Journal of Immunology*, 2021, 51(5).
- [24] M.d. CS, M.d. KH, M.d. SG, et al. An Immunodeficiency Disease with Rag Mutations and Granulomas[J]. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(19).
- [25] B GC, R FJ, Zsofia F, et al. Vasculitis as a Major Morbidity Factor in Patients with Partial Rag Deficiency.[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11.
- [26] Y WK, Pooja P, Boglarka U, et al. Arthritis in Two Patients with Partial Recombination Activating Gene Deficiency.[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2019, 7.
- [27] Farmer JR,Foldvari Z,Ujhazi B, et al. Outcomes and Treatment Strategies for Autoimmunity and

- Hyperinflammation in Patients with Rag Deficiency[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice, 2019, 7(6).
- [28] S MS,E EHR,S AED, et al. Phenotypical Heterogeneity in Rag-deficient Patients From a Highly Consanguineous Population.[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2019, 195(2).
- [29] Ijspeert H,Driessen GJ,Moorhouse MJ, et al. Similar Recombination-activating Gene (Rag) Mutations Result in Similar Immunobiological Effects but in Different Clinical Phenotypes[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014, 133(4).
- [30] Greenberg-kushnir N, Lee YN, Simon AJ, et al. A Large Cohort of Rag1/2-deficient Scid Patients—clinical, Immunological, and Prognostic Analysis[J]. Journal of

Clinical Immunology: International Journal of Inborn Errors of Immunity and Related Diseases, 2020, 40(6).

收稿日期: 2022 年 3 月 16 日

出刊日期: 2022 年 4 月 24 日

引用本文: 黄雅菊, 重组激活基因缺陷与免疫缺陷病表型[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(2): 28-32.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220050

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS