

造血干细胞移植治疗Omenn综合征1例

周佳慧^{1,2}, 尹 薇², 刘 凡²

¹江汉大学, 湖北 武汉

²武汉儿童医院, 风湿免疫科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年1月26日; 录用日期: 2023年2月21日; 发布日期: 2023年2月28日

摘 要

目的: 探讨造血干细胞移植治疗Omenn综合征的移植经验, 提高临床对Omenn综合征治疗的认识。方法: 回顾性分析2020年武汉儿童医院收治的1例重症Omenn综合征患儿的临床资料。结果: 男性患儿, 1岁2月, 主要表现为反复呼吸道感染伴脱屑性皮疹, 肝大, 严重的B淋巴细胞减少, 经全外显子测序发现RAG1基因存在c.2209(exon2)C > T及c.2095(exon2)C > T复合杂合变异, 确诊为Omenn综合征, 行异基因造血干细胞移植, 移植后 + 19 d出现急性移植物抗宿主病, 最终移植后 + 47 d因循环衰竭死亡。结论: Omenn综合征是一种罕见的严重联合免疫缺陷病, 通过基因检测确诊, 该病病死率高, 目前最主要的治疗方式为造血干细胞移植, 早期诊断并在感染前进行移植有望减少移植相关并发症, 是移植成功的关键。

关键词

造血干细胞移植, Omenn综合征, 重症联合免疫缺陷

Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Omenn Syndrome: A Case Report

Jiahui Zhou^{1,2}, Wei Yin², Fan Liu²

¹Jiangnan University, Wuhan Hubei

²Department of Rheumatology Immunology, Wuhan Children's Hospital, Wuhan Hubei

Received: Jan. 26th, 2023; accepted: Feb. 21st, 2023; published: Feb. 28th, 2023

Abstract

Objective: To explore the experience of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of Omenn syndrome, and to improve the clinical understanding of OS treatment. **Methods:** The clinical

data of a child with severe Omenn syndrome admitted to Wuhan Children's Hospital in 2020 were retrospectively analyzed. Results: The male child, aged 1 year and 2 months, was mainly characterized by repeated respiratory tract infection with desquamation rash, large liver and severe B lymphocyte reduction. After the whole exon sequencing, it was found that RAG1 gene had c.2209(exon2)C > T and c.2095(exon2)C > T compound heterozygosity, and was diagnosed as Omenn syndrome. After allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute graft-versus-host disease appeared +19 days after transplantation, and finally died of circulatory failure +47 days after transplantation. Conclusion: Omenn syndrome is a rare severe combined immunodeficiency disease, which is diagnosed by genetic testing with high mortality. At present, the main treatment is hematopoietic stem cell transplantation. Early diagnosis and transplantation before infection are expected to reduce the complications related to transplantation, which is the key to successful transplantation.

Keywords

Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Omenn Syndrome, Severe Combined Immunodeficiency

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Omenn 综合征(Omenn Syndrome, OS)是一种罕见的严重联合免疫缺陷(Severe combined immunodeficiency, SCID),该病于 1965 年由 Omenn 首次发现并报道[1],有国外报道,SCID 发病率为 1/65,000 [2],Omenn 综合征患者约占 SCID 患者总数的 3% [3]。OS 主要与 RAG1 或 RAG2 基因突变有关[4],是一种常染色体隐性遗传病,多数在生后至 1 岁左右以内起病,其特征为反复严重感染、顽固性腹泻、红皮病、淋巴结病变、肝脾肿大及发育迟缓等[5]。OS 通过基因诊断确诊,目前造血干细胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗 SCID 的最重要手段[6],迄今为止,国内尚无 Omenn 综合征的流行病学资料,且现国内尚未报道造血干细胞移植治疗 OS 的病例。本文回顾性分析武汉儿童医院 1 例 Omenn 综合征移植病例,探讨 HSCT 治疗 OS 的移植经验,提高临床对该病治疗的认识。

2. 病例介绍

患者,男,1 岁 2 月,因“反复发热伴皮疹 3 月余,咳嗽 1 周”于 2020 年 11 月 28 日收入武汉儿童医院,病程期间多次予抗感染及免疫球蛋白治疗效果欠佳。入院查体:发育迟缓,营养不良貌,神志清楚,全身皮肤干燥,可见散在脱屑性红色斑丘疹,无水肿,浅表淋巴结无肿大,头颅形态正常,呼吸运动两侧对称,呼吸音粗,可闻及痰鸣音,心前区无隆起,心尖搏动位置正常,心律整齐,心音正常,心脏杂音未闻及,全腹柔软,肝脏肋下 2 cm,脾肋下未触及,四肢正常,神经系统查体未见异常。

孕产及家族史:患儿母亲孕 4 产 2,早产,因为试管婴儿行剖宫产,患儿出生体重为 2180 g,生后因“新生儿湿肺、颅内出血 III 级”住院治疗。

3. 辅助检查结果

3.1. 实验室检查

血常规提示淋巴细胞减少,嗜酸性粒细胞、白细胞及中性粒细胞升高生化指标;肝功能提示谷丙转

氨酶及谷草转氨酶均明显升高；体液免疫：免疫球蛋白 A 及免疫球蛋白 M 均显著降低；淋巴细胞亚群分类显示 B 淋巴细胞严重减少。病原学检验：EBV-DNA、巨细胞病毒 IgM、G 试验均阴性。

3.2. 影像学检查

肺部 CT：双肺炎，双侧腋下淋巴结稍增大，胸腺小。颅脑超声未见明显异常。心脏彩超 + 左心功能测定：肺动脉压力轻度增高；三尖瓣少至中量反流；心包积液；左室功能正常。腹部彩超：肝脏切面形态正常，肝内光点分布均匀，血管走向清晰，肝右肋下 3.6 cm。脾脏切面形态正常，左肋下 2.0 cm，厚 1.9 cm。腹腔积液。腹腔肠管肿胀，肠蠕动显著减低。腹膜后未见明显异常。

3.3. 基因检测

抽取患儿及父母外周 3 mL，送至武汉儿童医院精准实验室 trio 全外显子组测序检测结果显示：患儿 RAG1 基因存在 c.2209(exon2)C > T 复合杂合变异，突变来自母亲(见图 1)，c.2095(exon2)C > T 复合杂合变异，突变来自父亲(见图 1)，结合患儿临床表现及免疫学特征，临床诊断：Omenn 综合征，且符合常染色体隐性遗传方式。

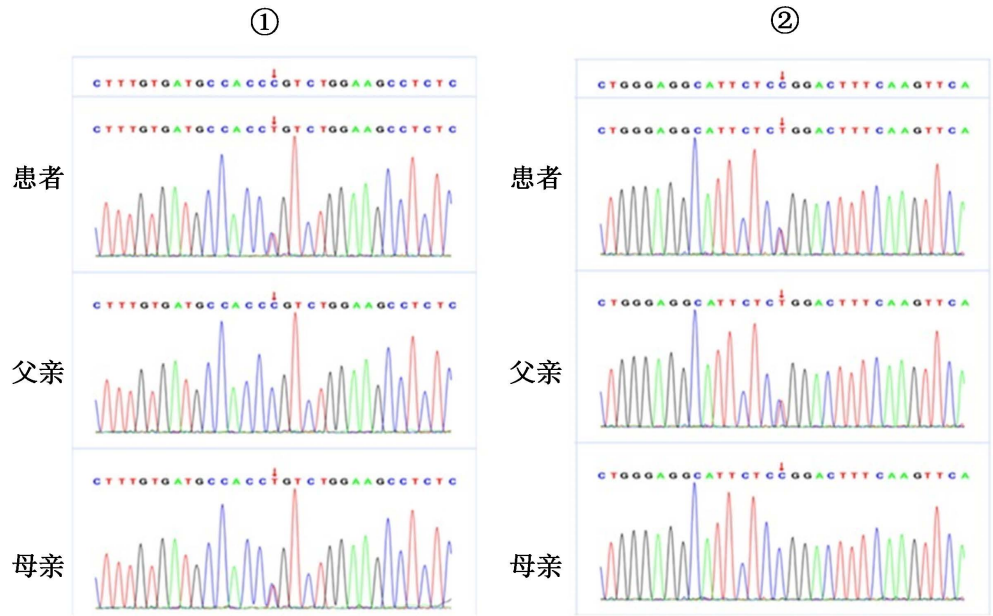


Figure 1. Gene sequencing results of probands and their parents. ① The proband and his mother detected c.2209(exon2)C > T heterozygous variation (red arrow); ② The proband and his father detected c.2095(exon2)C > T heterozygous variation (red arrow)

图 1. 先证者及其父母基因测序结果。① 先证者及其母亲检出 c.2209(exon2)C > T 杂合变异(红色箭头)；② 先证者及其父亲检出 c.2095(exon2)C > T 杂合变异(红色箭头)

4. 诊疗经过

4.1. 移植前治疗

患儿入院时有肺炎、肝功能不全，病程中有继发心功能不全，入院后先后予抗感染、免疫球蛋白输注、护肝、强心及对症治疗，入院 10 天后患儿肺部病灶大部分吸收，期间经全外显子基因测序确诊为 Omenn 综合征，患儿于生后 15 个月行异基因造血干细胞移植治疗。

4.2. 异基因造血干细胞治疗经过

预处理方案为 BUCY + ATG 预处理, 于 2021-01-07 回输脐血干细胞(A 型, RHD 阳性, HLA 位点 9/10), 共输注有核细胞数为 $13.6 \times 10^7/\text{kg}$, CD34+ 细胞数 $4.2 \times 10^5/\text{kg}$, 此外, 给予患者环孢素持续滴注预防移植物抗宿主病, 阿昔洛韦预防病毒感染, 米卡芬净预防真菌感染, 美罗培南等抗生素抗细菌感染, 人免疫球蛋白支持以及人粒细胞刺激因子刺激造血。移植后 + 3 d 患儿开始出现反复发热, 移植后 + 11 d 患儿出现肝小静脉闭塞症, 予低分子肝素、阿替普酶、甲强龙、限水限盐等对症治疗后有好转, 移植后 + 19 d 患儿开始出现急性移植物抗宿主病(Graft versus host disease, GVHD), 胃肠道受累, 予甲强龙、吗替麦考酚酯、他克莫司、芦可替尼、甲氨蝶呤等治疗 GVHD 后有好转, 移植后 + 38 d 患儿开始出现消化道出血, 病程中血小板输注无效, 皮肤多处自发性瘀斑, 黄疸明显, LDH 升高明显, 考虑合并移植相关血栓性微血管病, 予止血、护胃、补充凝血因子、禁食水、静脉营养、输注成分血等对症及支持治疗, 期间行 3 次血浆置换术治疗后症状有好转, 移植后 + 47 d 患儿再次出现反复血便, 心率进行性下降, 抢救无效于移植后 + 47 d 因循环衰竭死亡。

5. 讨论

Omenn 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 是重症联合免疫缺陷的一种, 约占 SCID 的 3% [7], 至今为止在国内报道较少。临床表现主要为生后早期出现反复严重感染、红皮病、难治性腹泻、脾脏肿大、脱发、淋巴结病、生长发育不良, 通常伴有 IgE 增高、嗜酸性粒细胞增多等[8], 其临床表现常继发于活化的寡克隆 T 细胞的浸润, 这些 T 细胞迁移并损害器官, 如皮肤、肝脏、脾脏和肠道[5]。本例患儿主要特征为脱屑性红皮病和反复感染、肝脏肿大, 免疫学检查显示 B 淋巴细胞减少、NK 细胞显著减低, 此有助于早期疑诊为 SCID, 通过基因检测可以区分 OS 和不同类型免疫缺陷病。

Omenn 综合征由 T 细胞和 B 细胞受体基因的基因组重排缺陷引起, 最常见的病因是 RAG1 和 RAG2 基因的异常突变[9]。RAG1 和 RAG2 基因的纯合或复合杂合突变, 可以阻碍 T 和 B 细胞的正常发育, 并影响 V(D)J 的重组, 导致免疫功能受损[10]。研究表明, 超过 90% 的 OS 病例与 RAG1 和 RAG2 基因变异有关[11], 两基因位于 11 号染色体 p13 区域, 可分别编码 1043 和 527 个氨基酸组成的蛋白, 另外有研究报道 IL7R、ADA、IL2-R、DNA 连接酶、CHD7 等基因变异也会引起 OS [12]。本例患儿携带的 RAG1 基因存在 c.2095(exon2)C > T 及 c.2209(exon2)C > T 复合杂合变异, 结合患儿临床表现及免疫学表型, 符合 Omenn 综合征诊断。

目前造血干细胞移植已经成为 SCID 的主要治疗手段[13], 基因治疗现仍处于临床研究实验中, 可能在未来得到广泛应用[14]。OS 患者病情进展迅速, 病死率较高, 未经过有效治疗的患者, 患儿常在 1 年内因重症感染或器官衰竭死亡。有研究表明, 如果患儿在 3.5 个月左右和感染前进行移植, 存活率可达 90% 以上[2], 新生儿筛查在国外已成功应用于早期识别 SCID 患儿[15], 但在国内尚未普及。本例患儿来我院就诊时已出现反复严重感染, 经抗感染、免疫球蛋白及免疫抑制药物治疗后肺部感染基本控制, 经基因检测确诊后立即行脐带血造血干细胞移植, 移植后 + 19 d 出现 GVHD 经积极治疗后好转, 移植后 + 47 d 患儿反复出现消化道出血, 最终因循环衰竭死亡。尽管本病例移植失败, 但在 HSCT 治疗 Omenn 综合征患者方面做出了尝试, 并获得一定的临床经验。对于此类患者, 在对于移植的时机、患儿的状态、选择合适的供体以及如何根据不同情况进行 GVHD 预防都很值得我们深入研究。从该病例患者诊疗过程可以给临床医生启示, Omenn 综合征患者有独特的临床表现及免疫学特征, 需早期识别, 早期明确基因诊断, 尽早在感染前行造血干细胞移植, 是取得移植成功的关键。

6. 结论

综上所述, 早期和快速诊断 Omenn 综合征至关重要, 严重的脱屑性红皮病、脱发和反复感染是其早期和持续的症状, RAG1 和 RAG2 基因突变均可引起该疾病, 早期行造血干细胞移植可以提高患儿生存率。尽管近年来 Omenn 综合征的实验室和分子特征越来越清晰, 但其诊断仍是基于临床基础, OS 患者不仅受到免疫缺陷引起的机会性感染, 还有自身免疫反应造成的器官损害。基因检测是确诊 OS 的重要手段, 同时还应提倡应用新生儿 SCID 筛查技术。在过去的 4 到 50 年里, 医学和科学界在认识、如何识别、管理和治疗出生时严重联合免疫缺陷疾病患者方面取得了巨大的进展, 仍需继续努力, 减少患儿长期死亡率和发病率。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金项目, 项目编号: 2020MS08130, 项目名称: 大黄黄连泻心汤调控 miR-320、PI3K/Akt 信号通路改善胰岛素抵抗的研究。

参考文献

- [1] Omenn, G.S. (1965) Familial Reticuloendotheliosis with Eosinophilia. *The New England Journal of Medicine*, **273**, 427-432. <https://doi.org/10.1056/NEJM196508192730806>
- [2] Dorsey, M.J. and Puck, J.M. (2019) Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the United States: Lessons Learned. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, **39**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.08.002>
- [3] 高洪杰, 刘华卫. 1 例 Omenn 综合征患儿的临床特点及基因突变[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(3): 120-124.
- [4] Cutts, L., Bakshi, A., Walsh, M., et al. (2021) Diagnosing Omenn Syndrome. *Pediatric Dermatology*, **38**, 541-543. <https://doi.org/10.1111/pde.14401>
- [5] Tallar, M. and Routes, J. (2020) Omenn Syndrome Identified by Newborn Screening. *Clinics in Perinatology*, **47**, 77-86. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.09.004>
- [6] Secord, E. and Hartog, N.L. (2022) Review of Treatment for Adenosine Deaminase Deficiency (ADA) Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **18**, 939-944. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S350762>
- [7] 袁建涛, 雷婷. Omenn 综合征临床表型及分子诊断[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(2): 117-120.
- [8] Estebanez, A., Verdu-Amoros, J., Silva, E., et al. (2021) A Heterozygous Mutation in the RAG2 Gene with Cutaneous and Systemic Manifestations Partially Resembling Omenn Syndrome. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **19**, 906-908. <https://doi.org/10.1111/ddg.14383>
- [9] Valeri, L., Lugli, L., Iughetti, L., et al. (2022) Omenn Syndrome Due to RAG1 Mutation Presenting with Nonimmune Hydrops Fetalis in Two Siblings. *Pediatrics*, **149**, e2021052411. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052411>
- [10] Benhsaien, I., Essadssi, S., Elkhatabi, L., et al. (2021) Omenn Syndrome Caused by a Novel Homozygous Mutation in Recombination Activating Gene 1. *Immunobiology*, **226**, Article ID: 152090. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2021.152090>
- [11] Marrella, V., Maina, V. and Villa, A. (2011) Omenn Syndrome Does Not Live by V(D)J Recombination Alone. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, **11**, 525-531. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834c311a>
- [12] Sharapova, S.O., Guryanova, I.E., Pashchenko, O.E., et al. (2016) Molecular Characteristics, Clinical and Immunologic Manifestations of 11 Children with Omenn Syndrome in East Slavs (Russia, Belarus, Ukraine). *Journal of Clinical Immunology*, **36**, 46-55. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0216-7>
- [13] Slatter, M.A. and Gennery, A.R. (2022) Advances in the Treatment of Severe Combined Immunodeficiency. *Clinical Immunology*, **242**, Article ID: 109084. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109084>
- [14] Fischer, A. (2022) Gene Therapy for Inborn Errors of Immunity: Past, Present and Future. *Nature Reviews Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00800-6>
- [15] Currier, R. and Puck, J.M. (2021) SCID Newborn Screening: What We've Learned. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **147**, 417-426. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.020>