

- al. Vitamin A supplementation in children with recurrent respiratory infections [J]. Indian pediatrics, 2001, 38(7): 771-775.
- [33] CHEN H, ZHUO Q, YUAN W, et al. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2008, 1(1): 1-48.

- [34] LONG K Z, MONTOYA Y, HERTZMARK E, et al. A double-blind randomized clinical trial of the effect of vitamin A and zinc supplementation on diarrheal disease and respiratory tract infections in children in Mexico City, Mexico [J]. American journal of clinical nutrition, 2006, 83(3): 693-700.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2019-11-25 修回日期:2020-01-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.016

• 综述 •

原发性免疫缺陷病肾损伤研究进展

熊西琳 综述,王墨 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R692

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)05-0059-05

Progress of Renal Injury in Primary Immunodeficiency Disease

Xiong Xilin, Wang Mo (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases, PID)是一种由不同基因缺陷导致的免疫系统功能损害疾病,累及天然性免疫应答或获得性免疫应答,主要临床表现为反复感染、易患自身免疫性疾病和恶性肿瘤。PID为罕见病,不同地区研究^[1-5]显示,PID患病率通常被估计为每100 000存活婴儿中2~6例患病。随着人们对PID认识的提高及基因组学技术的发展,目前已发现多达350个基因突变可导致原发性免疫缺陷病^[6]。PID并发其他系统损害已被广泛报道,部分可累及肾脏^[7],甚至发展为终末期肾脏疾病,影响预后。既往有关PID合并肾损伤的研究以个案报道及实验研究为主,缺乏总结性综述,故本文阐述了几种常见PID所致肾损伤的临床特点、可能的机制及治疗方案,以期对PID患者肾损害的诊疗提供参考。

1 T细胞和B细胞联合免疫缺陷与肾损伤

严重联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiencies, SCID)和联合免疫缺陷(combined immunodeficiencies, CID)都属于T细胞和B细胞联合免疫缺陷,均有较显著的T细胞功能障碍^[8],患者常反复感染,临床表现多样。

1.1 腺苷脱氨酶缺陷

腺苷脱氨酶(ADA)缺陷所致严重联合免疫缺陷症(ADA-SCID)是由编码ADA的基因突变导致的一种常染色体隐性遗传病,ADA是嘌呤代谢的单体酶,催化腺

苷(Ado)和2'-脱氧腺苷(dAdo)脱氨生成肌苷和2'-脱氧肌苷。Ado和dAdo水平升高导致细胞内有毒代谢物积累,如脱氧腺苷三磷酸(dATP),干扰较多组织细胞功能,尤其是损害淋巴细胞功能。ADA缺陷为SCID的常见类型,占总SCID患者的10%~20%,常有反复呼吸道及肠道感染、间质性肺炎、听力障碍、发育落后等表现。目前治疗方法包括异基因造血干细胞移植、聚乙二醇化牛ADA(PEG-ADA)替代治疗和自体造血干细胞基因治疗。与其他SCID不同,ADA-SCID并不是淋巴细胞特异性的,而是全身性的嘌呤代谢障碍,可导致多系统损害,包括肾脏损害^[8-10]。既往研究^[11]报道,在8例ADA-SCID的尸检报告中,7例患儿肾脏出现了不同程度的系膜硬化且不伴系膜细胞增生,少数伴有毛细血管壁内皮下层增厚,无明显肾小管萎缩及间质细胞浸润,未发现免疫复合物沉积,其中4例为重度系膜硬化,2例中度硬化,1例轻度硬化,重度系膜硬化的患儿死亡时间较中度及轻度硬化患儿明显提前,提示肾脏病变的程度与ADA-SCID本身严重程度相关,而无明显肾脏病变的患儿已经历了数年PEG-ADA替代治疗,也提示ADA-SCID患儿的肾损伤可能与ADA缺陷中嘌呤代谢障碍后产生的有毒代谢物在肾脏系膜区沉积有关。

ADA-SCID是一个可累及多系统的免疫缺陷病,其中肾脏系统的病变也不能忽视,ADA-SCID所致肾损伤很可能是由ADA缺乏导致的一系列嘌呤代谢物在多器

官系统(包括肾脏)的累积所致,故建议密切监测 ADA-SCID 患儿肾损伤情况,并应用 PEG-ADA 替代治疗减少 ADA-SCID 所致肾损伤。

1.2 哺乳动物不育系 20 样激酶 1(MST1)缺陷

MST1 缺陷是一种由 *STK4* 基因变异所致,以 CD4 淋巴细胞显著减少为基础的常染色体隐性遗传 CID,除了反复的病原体感染,免疫调节异常及自身免疫现象也常被报道^[12-13]。Al-Saud B 等^[14]报道 1 例出现肾损伤的 MST1 缺陷患儿,与其他 MST1 患儿不同的是,该患儿出现了大量蛋白尿及肾功能不全症状,肾活检显示系膜增生,免疫荧光显示 IgA、IgM、C3、C1q 沉积,提示慢性免疫复合物介导的系膜增生性肾小球肾炎。*STK4* 基因编码的胞浆蛋白 MST1 具有促进白细胞黏附和趋化及抑制自身免疫的作用^[15-16]。既往也有研究^[17]表明,MST1 可通过调节 Foxo1 和 Foxo3 的稳定性促进调节性 T 细胞的发育和功能,从而抑制自身免疫,与健康儿童比较,该患儿细胞内 Foxo3a 的表达严重缺失,也是该 *STK4* 基因缺陷患儿出现免疫复合物介导的肾小球肾炎的可能机制。但该患儿进行了 4 个疗程的利妥昔单抗治疗后其肾功能及尿蛋白水平无明显改善。有关 MST1 合并肾损伤的机制及治疗还有待进一步研究。在 *STK4* 基因缺陷患者中,临床医师应提高对肾脏损害的警惕,定期监测并及时治疗,避免患儿过早进入终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。

2 已有明确定义的免疫缺陷综合征与肾损伤

2.1 Wiskott-Aldrich 综合征(WAS)

WAS 是一种 X 连锁隐性遗传病,由 WAS 基因突变引起,其特征是伴有严重血小板减少症、湿疹、反复化脓性和机会性感染的三联症。X 连锁血小板减少症(XLT)是 WAS 中一种表现较轻的类型。WAS 基因编码细胞内 502-氨基酸蛋白,称为 WAS 蛋白(WASP),在淋巴细胞发育、髓样单核细胞的成熟和功能中起着重要作用。70% 的 WAS 患者合并自身免疫性疾病,自身免疫介导的肾脏疾病如 IgA 肾病(IgAN)也时有报道^[18-19]。

2.1.1 WAS 合并肾损伤的临床及病理特点 肾病是 WAS 较常见的并发症,发生率约 3.5%~19.0%,相关病理报告显示多种组织学特征如膜增生性肾小球肾炎、间质性肾炎,但多数病例为 IgAN^[20-21]。WAS 合并肾损伤患者临床表现较普通 IgA 患者严重,多有蛋白尿、血尿及肾功能不全,多数伴有血清 IgA 水平升高,部分患者可发展为 ESRD^[22]。

2.1.2 WAS 合并肾损伤的机制 WAS 合并 IgAN 的机制不完全明确,近期研究发现 WASP 缺陷小鼠可出现类似人类 IgAN 的肾脏病变。WASP 缺陷小鼠血清 IgA 和脾脏 B 细胞生成的 IgA 较野生型小鼠明显增多。凝集素结合的研究^[22]显示,大龄 WASP 缺陷小鼠血清中唾液酸化和半乳糖化 IgA 的比例降低,WASP 缺陷小鼠循环中含有 IgA 的免疫复合物滴度明显高于野生型小鼠,提示 IgA 生成增多和异常 IgA 糖基化可能参与了 WAS 引

起的 IgA 肾病的发病机制^[23]。

2.1.3 WAS 合并肾损伤的治疗 因多数 WAS 合并的肾损伤表现为 IgAN,少数表现为免疫复合物介导的肾小球肾炎,部分患儿应用免疫抑制剂治疗可得以缓解^[21],但患儿本身免疫缺陷也使免疫抑制剂治疗风险增高,且部分患儿治疗不敏感^[24],肾功能仍可进行性恶化,需肾脏替代治疗。已有数例报道 WAS 合并 IgAN 的患者行肾移植后效果良好^[24-25],但仍有死亡病例^[26],故相对而言,透析治疗可能更安全。此外,治疗原发病也是减轻肾损害的主要方法之一,造血干细胞移植是目前 WAS 的主要根治方式,已有研究^[27]表明造血干细胞移植可缓解 WAS 合并 IgAN,近期研究^[28]表明应用慢病毒载体对 WAS 患者进行基因治疗,临床疗效显著,也可能成为未来 WAS 治疗的主要方式。

综上所述,肾损伤是 WAS 不可忽视的并发症,尤以 IgAN 最为多见,可能与 WAS 患者中 IgA 生成增多和异常 IgA 糖基化有关,对于 WAS 的患者需密切随访尿常规、肾功能等,必要时完善肾活检,尽早诊治,降低患儿发展为 ESRD 的风险。

2.2 Schimke 综合征

Schimke 综合征又称 Schimke 免疫-骨发育不良(Schimke immuno-osseous dysplasia, SIOD),是一种 *SMARCA1* 基因突变导致的常染色体隐性遗传免疫缺陷综合征,发病率 < 1/1 000 000,表现为细胞免疫功能缺陷、进行性发展的肾病、周期性淋巴减少、脊椎骨发育不良及矮小等。进行性恶化的肾病是 SIOD 的特征之一^[29-30]。

2.2.1 SIOD 合并肾损伤的临床及病理特点 SIOD 合并的肾损伤多表现为激素耐药性肾病综合征,多数发展为 ESRD。有研究^[31]报道来自 28 个家庭的 34 例 SIOD 患儿,肾脏疾病首次出现在中位年龄 4.5 岁,中位年龄 8.7 岁时迅速发展为 ESRD,部分患儿以肾脏病变和矮小为主要表现,而多系统受累表现不明显。一项纳入 1 105 例激素耐药性肾病综合征患儿的基因分析检测提示,0.8% 的患者为 *SMARCA1* 基因突变^[32],主要的肾脏病理改变为局灶节段肾小球硬化(FSGS),小部分(约 18%)可表现为微小病变,偶见髓质钙化^[33-34]。

2.2.2 SIOD 合并肾损伤的机制 SIOD 是由 *SMARCA1* 基因突变引起,*SMARCA1* 的酶活性在 DNA 核小体的重组、基因调控过程中的染色质重构及 DNA 复制和修复中起重要的作用。在胎儿肾脏中,*SMARCA1* 表达定位于输尿管上皮、间质、后肾间质以及所有发育阶段的肾单位,在生后肾脏中,*SMARCA1* 表达定位于肾单位的上皮小管、集合管和肾小球(肾小球中主要定位于内皮细胞和足细胞)。因此,DNA 损伤可开始于胎儿发育阶段,导致肾脏发育时基因组不稳定,进而造成 SIOD 患者肾脏细胞功能紊乱,而对于成熟肾脏,该基因突变可引起 SIOD 患者足细胞及内皮细胞中 DNA 断裂增多,造成足细胞及内皮细胞损伤,从而参与 FSGS 发病机制^[33,35-36]。

2.2.3 SIOD 合并肾损伤的治疗 SIOD 合并的肾损害病理改变为 FSGS,糖皮质激素、环孢素及环磷酰胺治疗效果欠佳,可迅速进展为 ESRD,需肾脏替代治疗或肾移植,肾移植治疗是有效的,且移植后复发率较低^[29-30]。

综上所述,病理表现为 FSGS 的激素耐药性肾病综合征是 SIOD 的常见特点之一,患儿肾脏预后不良,可较快进展为 ESRD。对于合并免疫功能降低、矮小等多系统受累表现的 FSGS 患儿建议完善基因检查,帮助诊治及评估预后。

3 以抗体缺陷为主的免疫缺陷病与肾损伤

3.1 普通变异型免疫缺陷病(CVID)

CVID 是抗体缺陷最常见形式,约占抗体缺陷的 20%,发病率约 1/75 000,CVID 患者 B 细胞无法分化为功能性浆细胞,导致免疫球蛋白水平明显降低(IgG 降低伴 IgA 或 IgM 降低),可伴有免疫失调和 T 细胞功能障碍。已发现的致病基因包括 *PIK3CD*、*PTEN*,多数未发现特定的致病突变,发病机制仍知之甚少,主要临床表现为反复呼吸道及胃肠道感染、自身免疫性疾病、肉芽肿和恶性肿瘤等。肾脏疾病并非 CVID 的主要表现,仍有不少病例报道该病可合并肾脏损害,部分进展为 ESRD^[36-37]。

3.1.1 CVID 合并肾脏淀粉样变性 少部分 CVID 患者可继发性淀粉样变性,是一种由血清淀粉样蛋白 A(SAA)在不同器官内的细胞外沉积,引起结构和功能变化所致的疾病。肾脏淀粉样变性临床上多表现为肾病综合征,肾活检可见肾小球毛细血管周围淀粉样蛋白沉积,可合并肾小球硬化及基底膜增厚。SAA 为高密度脂蛋白中的一种载脂蛋白,受白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 及肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子调节,在感染等炎症反应发生时明显增多,但 CVID 患者免疫功能异常可导致 SAA 产生及沉积增加,而 SAA 沉积主要部位为肾脏,故可引起肾脏淀粉样变性。据报道,予以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、规律的丙种球蛋白替代治疗可部分缓解肾脏病变,但严重者仍可能发展为 ESRD^[38-40]。

3.1.2 CVID 合并肾小管-间质肾炎及肾脏肉芽肿病变

CVID 合并肾小管-间质肾炎或肉芽肿病变常表现为轻度蛋白尿、镜下血尿及肾功能不全,严重者短期内发展为 ESRD。肾脏病理特点为弥漫性间质浸润及肾小管退行性病变,间质浸润以 T 细胞及巨噬细胞为主,肾小球改变无明显特异性,在肾脏肉芽肿病变患者中可见大量肉芽肿形成^[41-43]。T 细胞异常和单核细胞产生的促炎作用可能为主要的病因,单核细胞产生的 IL-12 增多,导致 T 淋巴细胞产生的 TNF- α 增加而引起肾脏受累。TNF- α 是一种参与肉芽肿形成的促炎性细胞因子,在 CVID 合并肉芽肿病变患者中被持续激活。已有报道在 CVID 患者肾组织中发现 IL-12 及 TNF- α 增多^[41]。此类患者往往缺乏特异性治疗,糖皮质激素等免疫抑制剂治疗在部分患者中有效,部分患儿仍可发展为 ESRD,需肾脏替代

治疗^[44]。

在 CVID 患者中,除上述三种形式的肾损伤,还有抗肾小球基底膜病、膜性肾病、IgM 介导的肾小球肾炎等形式的病例报道^[37,45],但都十分罕见。综上所述,CVID 患者肾损伤形式多样,缺乏特异性,需加强监测,同时积极治疗原发病也可减少肾损伤发生。

3.2 X 连锁无丙种球蛋白血症(XLA)

XLA 是一种由 Bruton 酪氨酸激酶(*BTK*)基因缺陷引起的,以抗体缺陷为主的免疫缺陷病,*BTK* 缺陷导致 B 细胞成熟障碍,外周血 B 细胞极少或缺失,如 IgG、IgA 及 IgM 均明显降低,可导致反复感染。因 XLA 患者显著的抗体缺陷,免疫复合物介导的肾病也较少报道。有研究^[46-47]发现,XLA 患者合并膜性增生性肾小球肾炎(MPGN),临床表现为大量蛋白尿、镜下血尿,肾功能正常,肾活检提示免疫复合物介导的 MPGN,可能的致病机制考虑与患者残余的体液免疫功能所产生的内源性抗体有关,予以糖皮质激素治疗后患儿血尿、蛋白尿好转。另有 1 例报道^[48]XLA 合并肾脏淀粉样变性,表现机制同上述 CVID 合并肾脏淀粉样变性类似。有研究^[49-51]显示,由外源性 IgG 导致的慢性肾小管间质肾炎,主要表现为慢性肾衰竭,病因考虑与 IgG 替代治疗中引入的外源性 IgG 有关,更换外源性 IgG 种类及免疫抑制剂治疗有一定帮助,但难以阻止肾功能恶化。

综上所述,肾损伤在 XLA 中相对罕见,若长期 IgG 替代治疗的 XLA 患者出现了肾功能不全,应警惕外源性 IgG 导致的肾脏病变,及时治疗,避免过早进入 ESRD。

4 小结

PID 合并肾损伤表现形式多样,不同种类 PID 有不同致病机制及途径导致肾损伤,其中特征较明显的是 WAS 合并 IgAN 及 SIOD 合并 FSGS,其余 PID 所致肾损伤特征性不明显,但可表现为免疫复合物性肾炎,考虑为 PID 合并的自身免疫性疾病。部分患者肾脏功能预后不良,应加强对 PID 患者肾脏情况的监测,对于考虑合并了肾损伤的 PID 患者,建议完善肾活检帮助诊治。目前关于 PID 肾损伤的研究较少,治疗方案缺少共识及指南,期望本综述可为基础研究和临床研究提供思路 and 参考。

参考文献:

- [1] SHILLITOE B, BANGS C, GUZMAN D, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017 [J]. Clin Exp Immunol, 2018, 192(3): 284-291.
- [2] GRIMBACHER B. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014 [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 178(Suppl 1): 18-20.
- [3] JONKMAN-BERK B M, VAN DEN BERG J M, TEN BERGE I J, et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy [J]. Clin Immunol, 2015, 156(2): 154-62.

- [4] MARSCHALL K, HOERNES M, BITZENHOFER-GRUBER M, et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014 [J]. Clin Exp Immunol, 2015, 182(1): 45-50.
- [5] EL-HELOU S M, BIEGNER A K, BODE S, et al. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017) [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1272. doi: 10.3389/fimmu.2019.d272.
- [6] PICARD C, BOBBY GASPARD H, AL-HERZ W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity [J]. J Clin Immunol, 2018, 38(1): 96-128.
- [7] FISCHER A, PROVOT J, JAIS J P, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(5): 1388-1393.
- [8] BOUSFIHA A, JEDDANE L, PICARD C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies [J]. J Clin Immunol, 2018, 38(1): 129-143.
- [9] BRADFORD K L, MORETTI F A, CARBONARO-SARRACINO D A, et al. Adenosinedeaminase (ADA)-Deficient severe combined Immune Deficiency (SCID): molecular pathogenesis and clinical manifestations [J]. J Clin Immunol, 2017, 37(7): 626-637.
- [10] CAGDAS D, GUR CETINKAYA P, KARAATMACA B, et al. ADA deficiency: evaluation of the clinical and laboratory features and the outcome [J]. J Clin Immunol, 2018, 38(4): 484-493.
- [11] RATECH H, GRECO M A, GALLO G, et al. Pathologic findings in adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. I. Kidney, adrenal, and chondro-osseous tissue alterations [J]. Am J Pathol, 1985, 120(1): 157-169.
- [12] ABDOLLAHPOUR H, APPASWAMY G, KOTLARZ D, et al. The phenotype of human *STK4* deficiency [J]. Blood, 2012, 119(15): 3450-3457.
- [13] NEHME N T, SCHMID J P, DEBEURME F, et al. *MST1* mutations in autosomal recessive primary immunodeficiency characterized by defective naive T-cell survival [J]. Blood, 2012, 119(15): 3458-3468.
- [14] AL-SAUD B, ALAJLAN H, SABAR H, et al. *STK4* deficiency in a patient with immune complex glomerulonephritis, salt-losing tubulopathy, and castleman's-like disease [J]. J Clin Immunol, 2019, 39(8): 823-826.
- [15] PARK E, KIM M S, SONG J H, et al. *MST1* deficiency promotes B cell responses by CD4⁺, T cell-derived IL-4, resulting in hypergammaglobulinemia [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 489(1): 56-62.
- [16] DANG T S, WILLET J D, GRIFFIN H R, et al. Defective leukocyte adhesion and chemotaxis contributes to combined immunodeficiency in humans with autosomal recessive *MST1* deficiency [J]. J Clin Immunol, 2016, 36(2): 117-122.
- [17] DU X, SHI H, LI J, et al. *MST1/MST2* regulate development and function of regulatory T cells through modulation of Foxo1/Foxo3 stability in autoimmune disease [J]. J Immunol, 2014, 192(4): 1525-1535.
- [18] CANDOTTI F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome [J]. J Clin Immunol, 2018, 38(1): 13-27.
- [19] CHEN N, ZHANG Z Y, LIU D W, et al. The clinical features of autoimmunity in 53 patients with Wiskott-Aldrich syndrome in China: a single-center study [J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(10): 1311-1318.
- [20] SHIMIZU M, NIKOLOV N P, UENO K, et al. Development of IgA nephropathy-like glomerulonephritis associated with Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency [J]. Clin Immunol, 2012, 142(2): 160-166.
- [21] SHIGEMURA T, NAKAZAWA Y, SHIMOJO H, et al. Immune complex-mediated glomerulonephritis in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome [J]. J Clin Immunol, 2016, 36(4): 357-359.
- [22] LIU C H, WU K H, LIN T Y, et al. Wiskott-Aldrich syndrome with IgA nephropathy: a case report and literature review [J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(5): 1495-1500.
- [23] SHIMIZU M, KANEGANE H, WADA T, et al. Aberrant glycosylation of IgA in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(2): 587-590.
- [24] CHOVANCOVA Z, KUMAN M, VLKOVA M, et al. Successful renal transplantation in a patient with a Wiskott-Aldrich syndrome protein (*WASP*) gene mutation [J]. Transpl Int, 2015, 28(8): 1005-1009.
- [25] KAI K, SUMIDA M, MOTOYOSHI Y, et al. Successful long-term graft survival of a renal transplantation patient with Wiskott-Aldrich syndrome [J]. Intern Med, 2016, 55(13): 1761-1763.
- [26] FISCHER A, BINET I, OERTLI D, et al. Fatal outcome of renal transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome [J]. Nephrol Dial Transplant, 1996, 11(10): 2077-2079.
- [27] HOSHINO A, SHIMIZU M, MATSUKURA H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation appears to ameliorate IgA nephropathy in a patient with X-linked thrombocytopenia [J]. J Clin Immunol, 2014, 34(1): 53-57.
- [28] MORRIS E C, FOX T, CHAKRAVERTY R, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome in a severely affected adult [J]. Blood, 2017, 130(11): 1327-1335.
- [29] LIPSKA-ZIETKIEWICZ B S, GELLERMANN J, BOYER O, et al. Low renal but high extrarenal phenotype variability in Schimke immuno-osseous dysplasia [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0180926.
- [30] MORIMOTO M, MYUNG C, BEIRNES K, et al. Increased Wnt and Notch signaling: a clue to the renal disease in Schimke immuno-osseous dysplasia? [J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 149.
- [31] BARRAZA-GARCÍA J, RIVERA-PEDROZA C I, BELINCHÓN A, et al. A novel *SMARCAL1* missense mutation that affects splicing in a severely affected Schimke immunoosseous dysplasia patient [J]. Eur J Med Genet, 2016, 59(8): 363-366.
- [32] BABAEI A H, INALOO S, BASIRATNIA M. Schimke immuno-osseous dysplasia: a case report [J]. Indian J Nephrol, 2019, 29(4): 291-294.
- [33] PEDROSA A K, TORRES L F, SILVA A C, et al. Rare case of nephrotic syndrome: Schimke syndrome [J]. J Bras Nefrol, 2016, 38(3): 370-373.
- [34] SARIN S, JAVIDAN A, BOIVIN F, et al. Insights into the renal

- pathogenesis in Schimke immuno-osseous dysplasia: a renal histological characterization and expression analysis [J]. J Histochem Cytochem, 2015, 63(1): 32-44.
- [35] YAVUZ S, BAYAZIT A K, ANARAT A, et al. Medullary nephrocalcinosis in Schimke immuno-osseous dysplasia [J]. Pediatr Int, 2015, 57(2): 310-313.
- [36] AL NIMRI O, RAJPUT A, MARTINEZ E, et al. Acute rejection of a kidney transplant in a patient with common variable immunodeficiency: a case report [J]. Transplant Proc, 2017, 49(2): 380-385.
- [37] MANNEMUDDHU S S, CLAPP W, MODICA R. End-stage renal disease secondary to anti-glomerular basement membrane disease in a child with common variable immunodeficiency [J]. Clin Nephrol Case Stud, 2019, 1(7): 1-6.
- [38] AYDIN Z, GURSU M, OZTURK S, et al. A case of primary immune deficiency presenting with nephrotic syndrome [J]. NDT Plus, 2010, 3(5): 456-458.
- [39] KADIROGLU A K, YILDIRIM Y, YILMAZ Z, et al. A rare cause of secondary amyloidosis: common variable immunodeficiency disease [J]. Case Rep Nephrol, 2012; 860208. doi: 10.1155/2012/860208.
- [40] ESENBAGA S, ÇAGDAS AYVAZ D, SAGLAM AYHAN A, et al. CVID associated with systemic amyloidosis [J]. Case Reports Immunol, 2015; 879179. doi: 10.1155/2015/879179.
- [41] LIU S, ZHANG Q D, ZHANG D L, et al. An unusual cause of renomegaly and renal insufficiency: a case report of renal involvement in common variable immunodeficiency disease [J]. Ren Fail, 2011, 33(1): 92-95.
- [42] SARKAR S, MONDAL R, NANDI M, et al. Chronic tubulointerstitial nephritis in common variable immunodeficiency: a rare association [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014, 25(2): 394-397.
- [43] FAKHOURI F, ROBINO C, LEMAIRE M, et al. Granulomatous renal disease in a patient with common variable immunodeficiency [J]. Am J Kidney Dis, 2001, 38(2): E7.
- [44] YIM H E, YOO K H. Membranous nephropathy in a 13-year-old boy with common variable immunodeficiency [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(11): 1436-1438.
- [45] BENOIT G, LAPEYRAQUE A L, SARTELET H, et al. Renal granuloma and immunoglobulin M-complex glomerulonephritis: a case of common variable immunodeficiency? [J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(3): 601-604.
- [46] YOSHINO A, HONDA M, KANEGANE H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia [J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(1): 36-38.
- [47] LAVRADOR V, CORREIA F, SAMPAIO R, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and X-linked agammaglobulinemia: an uncommon association [J]. Case Rep Pediatr, 2014; 480947. doi: 10.1155/2014/480947.
- [48] GONZALO-GARIJO M A, SÁNCHEZ-VEGA S, PÉREZ-CALDERÓN R, et al. Renal amyloidosis in a patient with X-linked agammaglobulinemia (Bruton's disease) and bronchiectasis [J]. J Clin Immunol, 2014, 34(1): 119-122.
- [49] TAKEGUCHI M, KOREMATSU S, MIYAHARA H. IVIG-triggered tubulointerstitial nephritis in X-linked agammaglobulinemia [J]. Pediatr Int, 2017, 59(8): 945-946.
- [50] SUGIMOTO K, NISHI H, MIYAZAWA T, et al. Tubulointerstitial nephritis complicating IVIG therapy for X-linked agammaglobulinemia [J]. BMC Nephrol, 2014, 15: 109.
- [51] ANDO T, SEJIYAMA S Y, NOMURA T, et al. A case of Bruton-type agammaglobulinemia with infection problem of the hemodialysis vascular access [J]. J Vasc Access, 2014, 15(5): 432-433.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-12-05 修回日期:2020-01-09)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.017

• 经验交流与病例报道 •

早产儿 *ABCC2* 基因突变 Dubin-Johnson 综合征 1 例

李娅, 龚晓琴, 朱文军, 侯彰华, 唐峰 (郴州市第一人民医院, 湖南郴州 424300)

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0063-03

Dubin-Johnson 综合征 (DJS) 又称慢性特发性黄疸, 是一种先天性非溶血性黄疸, 属常染色体隐性遗传性疾病。1954 年由 Dubin 和 Johnson 首次报道^[1]。DJS 临床表现为长期性或间歇性黄疸^[2], 可于疲劳、情绪波动、受凉、感染、手术、放射、妊娠、饮酒后加重^[3]。近期有研究发现, DJS 与 *ABCC2* 基因突变相关, 本文报道 1 例早产儿 *ABCC2* 基因错义突变所致的 DJS 综合征。

1 病例资料

患儿, 男, 胎龄 29⁺ 周, 出生体质量 1.59 kg, 因“孕 29⁺ 周早产后发现脑积水 1 d”由县级医院转入我院。患儿生后第 3 天出现新生儿黄疸, 以间接胆红素增高为主, 予蓝光照射治疗, 复查肝功能提示总胆红素 (TBIL) 及间接胆红素 (IBIL) 下降, 直接胆红素 (DBIL) 升高, 伴