

· 特约文稿 ·

原发性免疫缺陷性疾病在消化系统的表现

栾富娟* 陈卫昌#

苏州大学附属第一医院消化内科(215006)

摘要 原发性免疫缺陷性疾病(PIDDs)包含300余种先天性免疫缺陷性疾病,其中常见变异型免疫缺陷病(CVID)和慢性肉芽肿病(CGD)临床相对常见。CVID是一种细胞免疫与体液免疫混合性免疫缺陷病,CGD是一种遗传性吞噬细胞功能缺陷病,两者临床表现有相似之处,包括对病原微生物易感以及有非感染性炎症性疾病如类炎症性肠病(IBD)表现等,内镜表现和病理表现无特异性,部分患者表现酷似IBD,诊断需根据基因分析确定具体分型。目前PIDDs在治疗上尚无统一标准,以经验性治疗为主。感染患者需予覆盖细菌和真菌的广谱药物,有类IBD表现者需予糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。

关键词 原发性免疫缺陷性疾病; 常见变异型免疫缺陷病; 慢性肉芽肿病; 消化系统

Gastrointestinal Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders LUAN Fujuan, CHEN Weichang.
Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province (215006)

Correspondence to: CHEN Weichang, Email: weichangchen@126.com

Abstract Primary immunodeficiency disorders (PIDDs) contain more than 300 inborn errors of immunity, among which common variable immunodeficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD) are relatively common in clinical practice. CVID is characterized by loss of B cell function and impaired antibody production, while CGD is mainly a congenital disorder with defective neutrophil function. In both diseases, the clinical features include an increased susceptibility to infections and may have symptoms resembling non-infectious inflammatory disorders such as inflammatory bowel disease (IBD). The endoscopic and pathologic findings are non-specific and often mimic IBD, gene analysis is important for differential diagnosis. Treatment is not well defined and is mainly empirical. Infections should be treated with broad-spectrum agents covering both bacterial and fungal pathogens. Corticosteroids or immunosuppressors can be used for PIDDs patients with IBD manifestations.

Key words Primary Immunodeficiency Disorders; Common Variable Immunodeficiency;
Chronic Granulomatous Disease; Digestive System

根据国际免疫学联合会统计,原发性免疫缺陷性疾病(primary immunodeficiency disorders, PIDD)包含300余种先天性免疫缺陷性疾病,其中约1/3的疾病有消化系统表现^[1]。PIDDs疾病谱广但发病率低,发病机制复杂,涉及细胞免疫、体液免疫、免疫吞噬系统等多个方面,临床表现多样,可表现为炎症性、感染性、自身免疫性、器官特异性以及肿瘤性等,临床上易发生误诊、漏诊。此外,由于免疫系统遍布全消化道,故一种PIDDs可有多种消化系统表现,如常见变异型免疫缺陷病(common variable immunodeficiency, CVID)可表现为反流性食管炎、

慢性胃炎、胃腺癌、自身免疫性肝炎等^[2]。同样,不同PIDDs可有相似的消化系统表现,如X连锁重症联合免疫缺陷病[白细胞介素-2受体 γ (interleukin-2 receptor gamma, IL2RG)缺乏]、CD3 γ 缺乏、高IgE综合征等20余种疾病均可有类炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)表现^[1]。因此,PIDDs与消化系统之间的关系难以简单概括。本文重点介绍两种常见的PIDDs——CVID和慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)在消化系统的表现。

一、CVID

CVID是最常见的PIDD,是一种细胞免疫与体液免疫混合性免疫缺陷病,其特点为B细胞、T细胞功能缺失以及抗体缺乏导致免疫耐受^[3]。其诊断

标准包括血清 IgG、IgA 和(或)IgM 水平降低、同族血凝素缺失和(或)对接种疫苗反应不良等^[4]。该病在白种人中的患病率约为(2~4)/10 万^[5],发病年龄以 20~40 岁居多,9%~20% 的 CVID 患者有消化系统表现^[6]。

1. 临床表现:CVID 最常见的临床表现是反复发作的感染尤其是肺部感染,也可累及消化道,表现为急性或慢性感染性腹泻,常见的病原体包括细菌(如空肠弯曲杆菌)、真菌(如白色念珠菌)、病毒(最常见的是诺如病毒)、寄生虫(最常见的是蓝氏贾第鞭毛虫)等^[2]。然而,CVID 患者的幽门螺杆菌(Hp)感染率并未较一般人群明显升高,可能与多数患者曾反复使用抗菌药物有关^[7]。部分患者表现为自身免疫性疾病,可累及全消化道,故临床表现多样。胃受累时可有自身免疫性胃炎的临床表现,如上腹痛、恶心呕吐等;累及小肠时最常见的临床表现为水样泻^[8],其次为腹痛、营养不良等,可能与小肠细菌过度生长、绒毛萎缩、炎性渗出以及吸收不良等有关;累及结肠时临床表现酷似 IBD,可有腹痛、腹泻、便血、体质量下降等表现^[7]。部分患者可有免疫介导的肝损伤,如原发性胆汁性胆管炎等^[8-9]。CVID 患者淋巴瘤发病率明显升高,多为 B 细胞淋巴瘤,常侵犯结外淋巴组织,部分患者可表现为胸腔或腹腔淋巴结肿大、脾大,侵犯胃肠道时易误诊为黏膜相关淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤^[10]。CVID 患者的胃癌发生风险是一般人群的 10 倍^[11],目前认为胃体慢性萎缩性胃炎和广泛肠化生是 CVID 相关胃癌的高危因素^[12]。CVID 患者的结直肠癌发生率与一般人群无异。

2. 内镜表现:CVID 可累及全消化道,包括食管、胃、十二指肠、空回肠和结直肠^[2],故内镜表现不一。累及食管者可有典型的反流性食管炎内镜表现,部分患者表现为白色念珠菌性食管炎、Barrett 食管等;累及胃者可表现为自身免疫性胃炎(胃体为主或全胃炎)或 Hp 感染导致的慢性活动性胃炎和萎缩性胃炎;累及小肠者可表现为黏膜发红、脆性增加、溃疡等;累及结肠者多表现为非特异性结肠炎,部分患者可有酷似 IBD 的内镜表现,如纵行溃疡、铺路石样改变等,少数患者内镜下可发现结肠良性息肉、结肠腺癌、淋巴瘤等。

3. 病理表现:对 CVID 小肠病变行内镜活检,常见的病理表现为上皮内淋巴细胞增多(免疫组化染色可明确为以 CD8⁺ T 细胞为主)伴黏膜内浆细胞数量明显减少甚至缺失。此外,还可见腺窝上皮细胞凋亡、绒毛结构破坏、肉芽肿形成等。上皮内和固有层中性粒细胞明显增多常见于合并细菌感染。病变累及结肠时,轻者可仅表现为显微镜结肠炎,重者可有酷似溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩病(CD)的病理表现,如腺窝破坏、隐窝脓肿、溃疡等^[7]。疾病累及肝脏时,肝组织活检可见非特异性门静脉和肝叶炎性改变、界板炎、淋巴细胞浸润和浆细胞缺失、肉芽肿、大泡性脂肪变性、胆管再生甚至肝纤维化。

4. 鉴别诊断:CVID 需与乳糜泻、淋巴瘤、自身免疫性肠病、IBD 等相鉴别。后几类疾病在病理学上常可见固有层浆细胞增多,是鉴别诊断的重要依据^[13]。免疫组化染色和基因测序可能有助于淋巴瘤结肿大患者的鉴别诊断。CVID 患者可能检测到与 B 细胞活化、存活、发挥功能、共刺激等相关的基因突变,如 CD19、CD20、CD81、BAFF、TACI、ICOS、LRBA、NFκB1 等基因突变^[7]。淋巴瘤患者可能检测到融合基因、基因异位、基因重排等。

5. 治疗:对于麸质不耐受的 CVID 患者应予无麸质饮食。在排除感染的前提下,推荐口服糖皮质激素(布地奈德)治疗;合并感染时应予相应的抗感染治疗,小肠细菌过度生长者应口服抗菌药物;类 IBD 患者可予抗菌药物预防细菌过度繁殖,并口服布地奈德、5-氨基水杨酸或 6-巯基嘌呤等免疫抑制剂;合并自身免疫性肝病者可予激素或免疫抑制剂,明确合并胆管损害者可予熊去氧胆酸;CVID 相关淋巴瘤的治疗可参照常规淋巴瘤化疗方案;合并胃肠道腺癌者可予手术治疗;胃肠道肉芽肿性疾病治疗难度较大,目前文献报道多采用生物制剂如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)抗体英夫利西单抗、阿达木单抗以及抗 IL-12/IL-23 等治疗,但因病例数较少,疗效尚不明确^[14],也有学者提出口服免疫球蛋白、粪菌移植等治疗,目前尚缺乏有效数据支持。

二、CGD

CGD 是一种少见的遗传性免疫缺陷性疾病,美国新生儿发病率约为 0.5/10 万,多为 X 连锁隐性遗传,少数为常染色体隐性遗传。其发病机制为

CYBB 基因突变导致还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶缺陷,使中性粒细胞不能产生过氧化物,导致吞噬细胞不能杀伤过氧化物酶阳性的细菌和真菌,从而引起严重感染。CGD 的诊断主要依靠流式细胞术中中性粒细胞呼吸爆发实验和基因分析^[15]。

1. 临床表现:CGD 多为幼年发病,平均确诊年龄为 3~5 岁。常见临床表现为反复发作的细菌和(或)真菌感染;累及肝脏者亦不少见,常表现为反复发作的肝脓肿,常见病原体为金黄色葡萄球菌,脓肿常为多发且病程较长^[16]。部分患者由于脓肿反复发作引起肝脏小血管损伤而进展为非肝硬化性门静脉高压,患者出现血小板减少时应警惕该情况可能。由于抗菌药物的预防性使用,CGD 患者 10 岁以后感染性疾病的发生率下降,但炎症性疾病的发生率随之明显上升,约 80% 的患者有消化系统表现,X 连锁隐性遗传者消化系统症状发生率明显高于常染色体隐性遗传者,常见症状包括非感染性腹泻、口腔溃疡、肛瘘、腹痛等。部分患者有酷似 IBD 的临床表现,如慢性反复发作的腹泻、肛裂、直肠旁脓肿、肠梗阻等^[17]。部分 CGD 患者(不论是否存在结肠炎)体内可检出高水平的 CD 相关抗微生物抗体^[18],推测其机制可能为机体长期反复暴露于微生物感染,导致炎症反应调节异常。

2. 内镜表现:CGD 的内镜表现无特异性,轻者可表现为黏膜发红,严重者可有深溃疡形成,病变多为非连续性。部分患者结肠镜下可见酷似 IBD 的表现如肠腔狭窄、肠壁增厚、铺路石样改变、瘘管、全结肠炎、黏膜脆性增加、假性息肉、出血等。

3. 病理表现:CGD 相关肠炎酷似 IBD 的病理表现包括透壁性急慢性炎性细胞浸润、肉芽肿形成(多位于肌层)、黏膜下水肿和隐窝脓肿;区别于 IBD 的病理表现为黏膜固有层中性粒细胞缺乏、嗜酸性粒细胞增多、嗜酸性粒细胞隐窝炎、富含色素的巨噬细胞浸润等^[19]。

4. 鉴别诊断:CGD 需与 CD 鉴别,主要依赖于病理学检查和基因分析。CGD 患者可能检测到 X 连锁隐性遗传的 CYBB 基因突变或常染色体隐性遗传的 CYBA、NCF1、NCF2、NCF4 等基因突变^[7]。

5. 治疗:由于病例数较少且尚无相关指南,CGD 相关胃肠道炎症的治疗大部分为经验性治疗,

感染发作时应予覆盖细菌和真菌的广谱药物。内镜活检明确有肉芽肿形成者推荐使用糖皮质激素,但停药后易复发^[19],也可考虑其他非激素类药物,如 5-氨基水杨酸、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素、TNF- α 抗体等。部分学者推荐使用粒细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等^[20]。有条件的患者可考虑骨髓移植。反复发作、内科治疗无法控制的结肠炎可考虑外科手术治疗。肝脓肿患者应予广谱抗菌药物联合糖皮质激素治疗^[21],必要时采取外科引流。

三、结语

综上所述,PIDDs 尤其是 CVID 和 CGD 常合并消化系统表现,最常见的是急慢性感染以及类 IBD 表现,由于疾病表现复杂且临床罕见,易发生漏诊、误诊。当患者出现反复发作的感染,临床或组织病理学表现不符合典型胃肠道疾病,或常规治疗效果较差,应怀疑 PIDDs 可能,需进一步行免疫学检查或基因检测。早期诊断和早期治疗可防止反复组织损伤导致不可逆性器官损害,从而降低病死率。对于大部分 PIDDs 患者,输注免疫球蛋白和抗感染治疗并不能阻止疾病本身进展,免疫调节治疗甚至骨髓移植可能是最终解决方案。

参考文献

- [1] HARTONO S, IPPOLITI M R, MASTROIANNI M, et al. Gastrointestinal disorders associated with primary immunodeficiency diseases [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2019, 57 (2): 145-165.
- [2] PIKKARAINEN S, MARTELIUS T, RISTIMÄKI A, et al. A high prevalence of gastrointestinal manifestations in common variable immunodeficiency [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114 (4): 648-655.
- [3] BONILLA F A, BARLAN I, CHAPEL H, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2016, 4 (1): 38-59.
- [4] CONLEY M E, NOTARANGELO L D, ETZIONI A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies) [J]. Clin Immunol, 1999, 93 (3):

- 190-197.
- [5] AL-HERZ W, BOUSFIHA A, CASANOVA J L, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency[J]. *Front Immunol*, 2011, 2: 54.
- [6] CHAPEL H, LUCAS M, LEE M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes [J]. *Blood*, 2008, 112 (2): 277-286.
- [7] UZZAN M, KO H M, MEHANDRU S, et al. Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD)[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2016, 18 (4): 17.
- [8] PATUZZO G, BARBIERI A, TINAZZI E, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID) [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15 (9): 877-882.
- [9] MORTAZ E, TABARSI P, MANSOURI D, et al. Cancers related to immunodeficiencies: update and perspectives[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 365.
- [10] SANDER C A, MEDEIROS L J, WEISS L M, et al. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome [J]. *Am J Surg Pathol*, 1992, 16 (12): 1170-1182.
- [11] DHALLA F, DA SILVA S P, LUCAS M, et al. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 165 (1): 1-7.
- [12] CASSARO M, RUGGE M, GUTIERREZ O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95 (6): 1431-1438.
- [13] PANARELLI N C, YANTISS R K. Inflammatory and infectious manifestations of immunodeficiency in the gastrointestinal tract[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31 (6): 844-861.
- [14] CHUA I, STANDISH R, LEAR S, et al. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID)[J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 150 (2): 306-311.
- [15] BONILLA F A, KHAN D A, BALLAS Z K, et al; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136 (5): 1186-1205. e1-e78.
- [16] MARCIANO B E, ROSENZWEIG S D, KLEINER D E, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease [J]. *Pediatrics*, 2004, 114 (2): 462-468.
- [17] HUANG A, ABBASAKOOR F, VAIZEY C J. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease[J]. *Colorectal Dis*, 2006, 8 (8): 637-644.
- [18] YU J E, DE RAVIN S S, UZEL G, et al. High levels of Crohn's disease-associated anti-microbial antibodies are present and independent of colitis in chronic granulomatous disease [J]. *Clin Immunol*, 2011, 138 (1): 14-22.
- [19] MARKS D J, MIYAGI K, RAHMAN F Z, et al. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 (1): 117-124.
- [20] WANG J, MAYER L, CUNNINGHAM-RUNDLES C. Use of GM-CSF in the treatment of colitis associated with chronic granulomatous disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115 (5): 1092-1094.
- [21] LEIDING J W, FREEMAN A F, MARCIANO B E, et al. Corticosteroid therapy for liver abscess in chronic granulomatous disease [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54 (5): 694-700.

(2019-07-04收稿)