

非HIV感染的获得性免疫缺陷

孔晓飞

【摘要】临床中由不同的细菌、真菌和病毒感染所致的感染性疾病的患者免疫缺陷包括原发性或获得性免疫缺陷两大类,前者因遗传基因缺陷引起,后者因HIV感染所致。新的获得性免疫缺陷逐渐浮出水面,其发病机制特殊,本文介绍该方面的临床感染和免疫学研究的进展,着重强调强中和力抗-IFN- γ 所致的分枝杆菌易感综合征,另名为成人起病型免疫缺陷;同时介绍其他中和性抗细胞因子抗体所致的获得性免疫缺陷及其相关感染。这一领域的快速发展,会发现更多与传染性疾病有关的致病性抗体。

HIV negative acquired immune deficiency KONG Xiao-fei. *St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Disease Lab, The Rockefeller University, New York 10065, USA; Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China*

Corresponding author: KONG Xiao-fei. Email: kxf79@163.com

【Abstract】 Patients with either primary or acquired immune deficiency presented with clinical susceptibilities to infectious diseases caused by different bacteria, fungi and viruses. The major difference between primary and acquired deficiency was based on the etiologies, due to either genetic defects or HIV infection. A new subset of acquired immune deficiency was defined recently due to the occurrence of neutralizing antibodies against cytokines. Patients with neutralizing antibodies against IFN- γ showed severe opportunistic intracellular bacterial infection, which was similar to the clinical phenotypes of patients with mendelian susceptibility to *Mycobacterial* disease (MSMD). More neutralizing antibodies against other cytokines were also reported to confer susceptibilities to different pathogens, including *staphylococcus*, *Candida albican*, *Cryptococcus neoformans* and so on. This field is evolving quickly with more pathogenic antibodies to be associated with infectious diseases.

感染与免疫是相互关联、相互联系的医学和科学话题。免疫缺陷泛指参与免疫防御系统的细胞、分子等异常,导致机体抵抗能力下降,临床表现为不同病原体的感染及相关的症状和体征。免疫缺陷分为原发性和获得性免疫缺陷。原发性免疫缺陷(primary immune deficiency, PID)患者最早在二十世纪五十年代首次由Bruton发现,无丙种球蛋白血症患者的B淋巴细胞在分化、成熟等过程中存在障碍,不能分泌IgG,导致对细菌,尤其是对有荚膜的细菌易感^[1]。这些患者都是儿童时期起病,生活在无菌箱内,故名“玻璃娃娃”。PID患者大多数是因为单个基因发生变异,表现为不同的遗传模式,罕见发病,又称“孤儿病”。目前已发现的PID至少200种,涉及中性粒细胞、单核巨噬细胞、T细胞、B细胞、NK细胞、树突细胞以及补体等^[2]。获得性免疫缺陷泛指因HIV感染所致的获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS), CD4⁺ T细胞数量的下降是导致

其他感染疾病发生的直接原因,并与临床感染谱相关^[3]。非HIV感染导致的获得性免疫缺陷泛指HIV阴性患者出现类似HIV感染的临床表现,其涵盖多种不同的疾病,表现为不同类型的免疫缺陷。本文不详细讨论目前具体病因尚未完全明确的、国内俗称为“阴滋病”的患者,而从免疫缺陷角度,探讨不同类型免疫因子或细胞的获得性功能异常导致的临床感染性疾病,着重强调高滴度抗细胞因子抗体所致的细菌、结核、病毒以及真菌感染。

2012年,美国国立卫生研究院(NIH)Holland医生课题组在《新英格兰医学杂志》报道一种新型免疫缺陷,命名为“成人起病型免疫缺陷”,该报道201例患者主要来自于东南亚,包括泰国和台湾等地区,患者表现弱毒性的分枝杆菌和机会性病原菌等,而导致免疫缺陷的原因是患者体内出现高滴度、高中和能力的 γ -干扰素抗体(抗-IFN- γ)^[4]。这些抗体的出现严重破坏了IFN- γ 介导的保护作用。不可忽略的是,早在2004年,英国的Doffinger和Levin等4个课题组分别报道该型免疫缺陷导致的临床重症感染患者,他们共同的特点为机会性病原菌的感染,高滴度的抗-IFN- γ ^[5-8]。2013年台湾顾正仑博士课题组发现这些患者在遗传学上具有一个显著的特

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.04.001

基金项目:上海市科委晨光计划,上海市卫生局青年公共卫生人才计划,国家自然科学基金(No. 30800612)

作者单位:美国洛克菲勒大学人类感染病与遗传学实验室;上海交通大学医学院附属瑞金医院 (Email: kxf79@163.com)

征,即携带HLA-DRB1*16:02和HLA-DQB2*05:02基因型,提示抗-IFN- γ 的产生具有遗传学共性^[9]。以感染病原体为重点,这些患者表现为播散性非结核或结核分枝杆菌感染,部分患者伴发新型隐球菌、荚膜胞浆菌、马尔尼菲青霉菌等真菌感染,沙门菌和类鼻疽假单胞菌的感染也较常见,值得关注的感染还有水痘疱疹病毒的局部和播散性感染,累及的器官包括淋巴结、骨骼、肺、皮肤和骨髓等,部分患者在抗菌药物治疗后表现为持续性的感染,甚至死亡^[4,9]。

有关抗-干扰素的报道始于上世纪八十年代,在部分接受干扰素治疗的患者血清中分离到相关的抗体,但是随后发现这些抗体无明显中和能力,与干扰素的结合能力较弱。在随后的一系列研究中,发现健康人中也存在这样的抗体,更不可思议的是,在胎儿脐带血中也可以检出这样的抗体。这些抗体后来被证明不具备中和能力,是能够结合多种不同抗原多反应性抗体(poly-reactive antibody, pAb)^[10]。而在这些免疫缺陷患者体内发现的抗-IFN- γ ,具有强中和能力和高滴度,能够完全抑制IFN- γ 介导JAK-STAT途径、抑制IL-12产生、抑制ELISA检测IFN- γ ^[4,5,9]。对这些患者的血浆进行抗IFN- γ 活性定量中和试验,每微升血浆能中和100~200 IU IFN- γ (尚未发表数据)。目前对于这些抗体产生的原因尚未明确,推测部分自身反应性B淋巴细胞在成熟过程中未被阴性选择,而部分自身反应性记忆性B淋巴细胞进入淋巴结继续体细胞突变和抗体亲和力筛选,产生高滴度、高中和能力的抗体。这些抗体所针对的IFN- γ 表位也不明确,对于患者的治疗依然依赖于抗菌药物,而其他的治疗措施仍在发展阶段。

“成人起病型免疫缺陷”或抗- γ 干扰素综合征的发现是原发性免疫缺陷的延续。从1996年起,Casanova率领的课题组(笔者所在的研究小组)经过十余年的努力,在国际上率先报道“遗传性分枝杆菌易感综合征(mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD)”^[11-12],并发现9个不同基因和17类不同遗传缺陷所致的感染性疾病,阐释了IFN- γ /IL-12轴对分枝杆菌及其他胞内菌免疫控制的关键作用^[13-16]。胞内菌感染单核巨噬细胞后,这类细胞产生IL-12,后者能够激活Th1细胞活化,产生IFN- γ ,而IFN- γ 与受体结合后,激活JAK-STAT信号转导通路,能够促进吞噬细胞活化,发挥杀胞内菌的作用,同时产生更多IL-12。抗伽玛干扰素抗体综合征的临床表现与干扰素受体(IFNGR1、IFNGR2)和信号转导激活转录因子1(STAT1)变异的患者基本相似^[17-19],均表现为胞内菌,尤其是结核和非结核分枝杆菌的易感。无论

是抗- γ 干扰素综合征还是MSMD,这类免疫缺陷可以归纳成“Th1型免疫反应缺陷”。两者之间的区别在于,前者发病时间晚,与抗体的演变密切相关;后者发病时间早,与遗传缺陷相关。

抗细胞因子抗体致病并非仅仅发生在IFN- γ ,对于其他细胞因子的抗体在多种感染性疾病的患者中被发现。2006年,Casanova课题组报道1例反复出现反复葡萄球菌感染、蜂窝织炎和皮下脓肿的患者,而该患者存在抗-IL-6,导致患者对IL-6无应答。在无炎症反应保护作用下,患者感染期间无C-反应蛋白的升高,而患者淋巴细胞计数正常^[20]。该患者的临床表现与“MYD-88/IRAK4/NEMO轴”遗传缺陷的患儿非常类似,表现为化脓菌的侵袭性感染^[21]。

2010年,Casanova课题组报道一系列的免疫性多内分泌腺病-念珠菌病-外胚层营养障碍患者(autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, APECED)患者中存在高滴度的IL-17相关细胞因子(IL-17A、IL-17F、IL-22)抗体^[22],这些抗体中和IL-17对皮肤黏膜的免疫保护作用,导致反复皮肤黏膜念珠菌感染,此外APECED患者体内还存在高水平的抗-I型干扰素^[23]。而在表现为反复皮肤黏膜念珠菌病的患儿中,纯合IL-17RA和杂合IL-17F基因的变异陆续发表^[24]。这些研究为Th17和念珠菌感染之间确定了明确的因果关系。

抗细胞因子抗体和遗传缺陷互为映像不仅仅发生在感染性疾病中,还存在于其他疾病类型中。抗-GM-CSF最早在肺泡蛋白沉积症的患者中被发现,之后GM-CSF受体遗传变异在肺泡蛋白沉积症患者中亦被发现,而在免疫学水平表现为肺泡吞噬细胞无法清除肺泡内的蛋白^[25]。而抗-GM-CSF的其他致病作用还在不断被报道,Holland课题组发现7例HIV阴性抗-GM-CSF高滴度的患者,而其感染表现为隐球菌性脑膜炎^[26]。该课题组还发现胸腺瘤患者体内存在多种抗细胞因子抗体,包括IL-12和IL-17等,解释该类患者临床多种感染性疾病^[27]。最近1例表现为剑形伯克霍尔德菌感染的患者,这种感染植物的细菌导致人类的感染,而该患者体内存在高滴度的抗-IL-12 P70抗体,这样罕见的机会性感染与非HIV感染所致的获得性免疫缺陷再一次被发现^[28]。

除上述由机体自身产生的抗体导致的免疫缺陷外,单克隆抗体治疗导致的免疫功能异常和感染性疾病亦为熟知,比如抗-肿瘤坏死因子在多种自身免疫性疾病中的应用与结核复发^[29]。

展望:非HIV感染的获得性免疫缺陷是一个广谱的疾病范畴。免疫缺陷与感染之间的关系还在不

断的进展, 这个领域需要多方面的努力。临床医生是最早、最直接的发现者, 对于临床出现的机会性感染需要高度警惕, 采用免疫学、遗传学、微生物学等研究方法, 为进一步了解临床现象提供深入的了解。转化医学研究不只是概念, 而是一连串的医学和科学反应, 对疾病的理解和认识不应该停留在整体层面, 以孤立的定义一种疾病, 对特殊患者的个体化研究为理解整体将提供重要帮助^[30]。

致谢: 感谢上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科张欣欣教授、龚启明教授、陆志檬教授为本文提供批评指导意见。本文作者受上海市科委晨光计划, 上海市卫生局青年公共卫生人才计划, 国家自然科学基金(No. 30800612), 李卓浩纪念基金会, Stony Wold-Herbert Foundation, NIH CTSA, Lejeune Foundation资助。

参 考 文 献

- 1 Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 1952, 9(6): 722-728.
- 2 Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol*, 2013, 33(6): 1078-1087.
- 3 Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. *International AIDS Society-USA. JAMA*, 1996, 276(2): 146-154.
- 4 Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med*, 2012, 367(8): 725-734.
- 5 Doffinger R, Helbert MR, Barcenas-Morales G, et al. Autoantibodies to interferon-gamma in a patient with selective susceptibility to *mycobacterial* infection and organ-specific autoimmunity. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(1): e10-e14.
- 6 Patel SY, Ding L, Brown MR, et al. Anti-IFN-gamma autoantibodies in disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *J Immunol*, 2005, 175(7): 4769-4776.
- 7 Kampmann B, Hemingway C, Stephens A, et al. Acquired predisposition to mycobacterial disease due to autoantibodies to IFN-gamma. *J Clin Invest*, 2005, 115(9): 2480-2488.
- 8 Hoflich C, Sabat R, Rosseau S, et al. Naturally occurring anti-IFN-gamma autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia cocovenenans*. *Blood*, 2004, 103(2): 673-675.
- 9 Chi CY, Chu CC, Liu JP, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies in adults with disseminated nontuberculous mycobacterial infections are associated with HLA-DRB1*16:02 and HLA-DQB1*05:02 and the reactivation of latent varicella-zoster virus infection. *Blood*, 2012, 121(8): 1357-1366.
- 10 Antonelli G, Simeoni E, Currenti M, et al. Interferon antibodies in patients with infectious diseases. *Anti-interferon antibodies. Biotherapy*, 1997, 10(1): 7-14.
- 11 Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, et al. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med*, 1996, 335(26): 1956-1961.
- 12 Casanova JL, Blanche S, Emile JF, et al. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics*, 1996, 98 (4 Pt 1): 774-778.
- 13 Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, et al. *Mycobacterial* disease and impaired IFN-gamma immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science*, 2012, 337(6102): 1684-1688.
- 14 Boisson-Dupuis S, Kong XF, Okada S, et al. Inborn errors of human STAT1: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(4): 364-378.
- 15 Casanova JL, Holland SM, Notarangelo LD. Inborn errors of human JAKs and STATs. *Immunity*, 2012, 36(4): 515-528.
- 16 Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol*, 2006, 18(6): 347-361.
- 17 Kong XF, Ciancanelli M, Al-Hajjar S, et al. A novel form of human STAT1 deficiency impairing early but not late responses to interferons. *Blood*, 2011, 116(26): 5895-5906.
- 18 Kong XF, Vogt G, Chappier A, et al. A novel form of cell type-specific partial IFN-gammaR1 deficiency caused by a germ line mutation of the IFNGR1 initiation codon. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(3): 434-444.
- 19 Kong XF, Vogt G, Itan Y, et al. Haploinsufficiency at the human IFNGR2 locus contributes to *mycobacterial* disease. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(4): 769-781.
- 20 Puel A, Picard C, Lorrot M, et al. Recurrent staphylococcal cellulitis and subcutaneous abscesses in a child with autoantibodies against IL-6. *J Immunol*, 2008, 180(1): 647-654.
- 21 von Bernuth H, Picard C, Puel A, et al. Experimental and natural infections in MyD88- and IRAK-4-deficient mice and humans. *Eur J Immunol*, 2012, 42(12): 3126-3135.
- 22 Puel A, Doffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med*, 2010, 207(2): 291-297.
- 23 Kisand K, Lilic D, Casanova JL, et al. Mucocutaneous candidiasis and autoimmunity against cytokines in APECED and thymoma patients: clinical and pathogenetic implications. *Eur J Immunol*, 2011, 41(6): 1517-1527.
- 24 Puel A, Cypowyj S, Marodi L, et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, 12(6): 616-622.
- 25 Barraclough RM, Gillies AJ. Pulmonary alveolar proteinosis: a complete response to GM-CSF therapy. *Thorax*, 2001, 56(8): 664-665.
- 26 Rosen LB, Freeman AF, Yang LM, et al. Anti-GM-CSF autoantibodies in patients with cryptococcal meningitis. *J Immunol*, 2013, 190(8): 3959-3966.
- 27 Burbelo PD, Browne SK, Sampaio EP, et al. Anti-cytokine autoantibodies are associated with opportunistic infection in patients with thymic neoplasia. *Blood*, 2010, 116(23): 4848-4858.
- 28 Sim BT, Browne SK, Vigliani M, et al. Recurrent burkholderia gladioli suppurative lymphadenitis associated with neutralizing anti-IL-12p70 autoantibodies. *J Clin Immunol*, 2013, 33(6): 1057-1061.
- 29 Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol*, 2010, 161(1): 1-9.
- 30 Casanova JL, Abel L. The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013. [Epub ahead of print].

(收稿日期: 2013-06-01)

(本文编辑: 孙荣华)

孔晓飞. 非HIV感染的获得性免疫缺陷[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(4): 484-486.