

台灣原發性 免疫缺損症指引



台灣原發性免疫缺損症指引



臺灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會 發行

序

小兒免疫相關疾病除了常見的過敏疾病（如過敏性鼻炎、氣喘、異位性皮膚炎、食物過敏等）以及風濕自體免疫疾病（如兒童特發性關節炎、紅斑性狼瘡、血管炎等）之外，另有一群疾病關係到先天免疫發展及功能的缺損，我們稱之為「原發性免疫缺損症」（Primary immunodeficiency diseases, PIDs）。相較於過敏及風濕疾病，原發性免疫缺損症個案相對罕見，其致病機轉更為多樣性及複雜，預後亦不佳。以往只能依據臨床的表現及有限的免疫功能檢驗來判斷可能的診斷與機轉，因此，也限縮了治療的研發。近年來，隨著免疫學、分子生物學、及基因診斷的發展、這個領域也進步快速。在國內，成大謝奇璋教授、長庚李文益教授投入 PIDs 研究多年，成果豐碩亮眼；台大俞欣慧醫師日前也自美國 NIH 進修相關領域回國。綜合以上，在接任理事長時就有了編寫「台灣原發性免疫缺損症指引」的構想，主要希望大家瞭解並重視這類的疾病。

在此要誠摯的感謝副秘書長王麗潔醫師辛苦的統籌與規劃，作者群（俞欣慧醫師、高峻凱醫師、顧明修醫師、雷偉德醫師、陳志安醫師、胡雅喬醫師、吳昭儀醫師、林宣辰醫師、張鈴偲醫師）無私的付出，謝教授、李教授的指導，以及理監事們的校閱。歷經二年多，台灣第一本關於原發性免疫缺損症的指引得以順利出刊付梓。

教育及醫療推廣是學會成立重要的任務與工作。台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會排除萬難編纂「台灣原發性免疫缺損症指引」一書，內容豐富、即時、且實用。透過本指引，期待大家對此類疾病有更深一層的認識，最重要的是讓罹患疾病的小朋友能夠即早得到確定的診斷及最佳的醫療照護。

台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會
理事長



台灣原發性免疫缺損症指引

Taiwan Primary Immunodeficiency Disease Guideline

- 7 ● 原發性免疫缺損症之介紹
Introduction to Primary Immunodeficiency Diseases
- 19 ● 嚴重複合型免疫缺損
Severe Combined Immune Deficiency
- 29 ● 高免疫球蛋白 M 症候群
Hyper IgM Syndrome
- 39 ● 症候群性原發性免疫缺損
Syndromic Primary Immunodeficiencies
- 57 ● 以抗體缺損為主要表現
Predominantly Antibody Deficiencies
- 77 ● 吞噬細胞免疫缺損
Congenital Defects of Phagocyte Number or Function
- 91 ● 免疫調節異常相關疾病
Diseases of Immune Dysregulation
- 105 ● 自體發炎性疾病
Autoinflammatory Disorders
- 117 ● 自然免疫缺損
Defects in Intrinsic and Innate Immunity
- 129 ● 補體缺損症
Complement Deficiencies
- 139 ● 抗細胞激素自體抗體
Phenocopies of Inborn Errors of Immunity



原發性免疫缺損症之介紹

Introduction to Primary Immunodeficiency Diseases

原發性免疫缺損症之介紹

簡介

原發性免疫缺損 (Primary immunodeficiency diseases, PIDs 又稱為 Inborn errors of immunity) 為免疫系統之遺傳性異常，使得病人有反覆或嚴重感染、免疫失調 (自體免疫疾病 polyautoimmune diseases、自體發炎疾病 autoinflammatory disorders)、不尋常的過敏、或合併兩種以上之表現。PIDs 的發生率過去估計約為每十萬新生兒有 1-10 人 (台灣 2.17/10 萬人)，近年發生率估計可到 1/1000-1/5000。2019 年國際聯合免疫學會 International Union of Immunological Societies (IUIS) PID 專家會議將 406 個免疫缺損疾病 (430 個基因變異) 列入 PIDs，成人與兒童病患各佔約 36-39% 和 61-64%。

診斷 PIDs 必須排除次發性 (secondary) 原因造成免疫缺損，常見造成次發性免疫缺損之原因：病毒感染 (尤其是 HIV 病毒，若病人為 IgG 低下，常需要 HIV 抗原或病毒定量，而非測 anti-HIV 抗體當作篩檢項目)、營養缺乏 (malnutrition)、腎病症候群、慢性肝病、大面積燒燙傷造成蛋白流失、重大心臟手術、蛋白流失性腸炎 (糞便 α 1-antitrypsin 會上升)、腫瘤或化學藥物治療、接受免疫抑制藥物等。此外需考慮反覆感染的原因，包括身體結構及神經反射異常、過敏疾病或代謝疾病等。

疑似原發性免疫缺損時，除了測血清中 IgG 數值低下，可測得功能性抗體：anti-A IgM (血型 B 或 O 型)、anti-B IgM (A 或 O 型)、anti-HBs Ab、anti-measles IgG、anti-mumps IgG、anti-rubella IgG、anti-VZV IgG 或多醣體疫苗 (Pneumovax®) 注射後抗體效價產生能力，無法產生功能性抗體才需要考慮 PIDs。

原發性免疫缺損之警訊

兒童有兩項以上之警訊可懷疑 PIDs，成人略有不同

1. 一年超過 4 次以上的中耳炎 (成人為 2 次 / 年)。
2. 一年超過 2 次以上嚴重鼻竇感染。
3. 使用超過 2 個月抗生素但治療效果不佳。
4. 一年超過 2 次以上肺炎 (成人為 1 次 / 年或 2 次 / 3 年)。
5. 嬰兒生長或體重增加遲緩 (成人為慢性腹瀉與體重減輕)。
6. 反覆性皮膚深部或器官膿瘍 (abscess)。
7. 持續性鵝口瘡 (oral thrush) 或皮膚黴菌感染。
8. 需要靜脈注射抗生素才可控制感染。
9. 曾有兩次以上的深部感染包括菌血症、骨髓炎、腦膜炎等。
10. 家族史有原發性免疫缺損確診或疑似個案、或早期兒童死亡之家族史。
11. 成人有反覆病毒感染 (呼吸道感染、皰疹病毒、warts 疣、condyloma 濕疣等)、非結核性分枝桿菌 (non-tuberculosis mycobacteria 簡稱 NTM) 或不尋常之微生物感染。

原發性免疫缺損症之介紹

表一、免疫缺損之臨床表現與可能原因

感染部位	可能原因
上呼吸道	B 細胞/抗體缺損、補體缺損
下呼吸道	B 細胞/抗體缺損、補體缺損、T 細胞缺損、吞噬細胞缺損
皮膚或內臟器官	吞噬細胞缺損
血液或中樞神經系統 (腦膜)	B 細胞/抗體缺損、補體缺損

表二、免疫缺損之臨床表現與分型

診斷分類	臨床表現
1. 複合性免疫缺損 (Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity, or combined immunodeficiencies, CID)	成長遲滯、腹瀉、嚴重/瀰漫性感染、伺機性感染 (<i>Pneumocystis jirovecii</i> 肺炎蟲)、皮疹
2. 複合性免疫缺損症候群 (CID with associated or syndromic features)	
Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)	血小板低下、濕疹、感染、自體免疫
Ataxia-telangiectasia (AT)	慢性鼻竇肺部感染、共濟失調 (ataxia)、眼皮皮膚微血管擴張、腫瘤
DiGeorge Syndrome 迪喬氏症候群 (DGS)	低血鈣抽筋、副甲狀腺低下、先天性心臟病、臉部異常、感染
Hyper-IgE syndrome 高IgE症候群第一型 (HIES)	濕疹、肺部感染肺氣腫 (pneumatoceles)、皮膚感染、骨骼脆弱、乳牙延遲掉落
3. 抗體缺損 (Predominantly antibody deficiencies)	反覆鼻竇肺部感染或導致支氣管擴張、反覆病毒呼吸道與腸胃道感染
4. 免疫失調 (Diseases of immune dysregulation)	自體免疫、淋巴增生、嗜血症候群
5. 吞噬細胞缺損 (Congenital defects of phagocyte number or function)	
慢性肉芽腫疾病 (Chronic granulomatous disease, CGD)	深部感染、膿瘍、肉芽腫
白血球黏著缺損 (Leukocyte adhesion defect, LAD)	反覆細菌感染、臍帶延遲掉落、傷口癒合不良、無化膿反應
6. 自然免疫缺損 (Defects in intrinsic and innate immunity)	
遺傳型易感染分枝桿菌疾病 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD)	嚴重型分枝桿菌或沙門氏菌感染
NEMO 缺損	嚴重細菌感染、伺機感染、外胚層異常、無汗症
IRAK-4 缺損	嚴重格蘭氏化膿陽性菌感染
慢性黏膜皮膚念珠菌症 (Chronic mucocutaneous candidiasis, CMC)	慢性皮膚黏膜黴菌感染
7. 自體發炎症候群 (Autoinflammatory disorders)	週期性發燒、皮疹、腸胃症狀、關節病變

診斷分類	臨床表現
8. 補體缺損 (Complement deficiencies)	反覆細菌感染 (荚膜菌)、自體免疫、非典型溶血尿毒症候群
9. 骨髓衰竭 (Bone marrow failure)	
10. 原發性免疫缺損表型 (自體抗體或體細胞突變) Phenocopies of inborn errors of immunity	
Anti-GM-CSF 自體抗體	隱球菌腦膜炎 (Cryptococcal meningitis)、肺部肺泡蛋白質症 (Pulmonary alveolar proteinosis)
Anti-IFN γ 自體抗體	瀰漫性分枝桿菌、沙門氏菌、 <i>Cryptococcus</i> 、 <i>Histoplasma</i> 、 <i>Penicillium</i> species、水痘病毒感染

*僅列出常見疾病

表三、原發性免疫缺損症之臨床表現特徵

特徵	T細胞為主	B細胞為主	吞噬細胞	補體
感染年齡	早發 (<6 個月大)	>5-7 個月大	早發	任何年紀
感染致病菌	細菌、病毒、黴菌、PJP、分枝桿菌	細菌 (荚膜菌)、 <i>Mycoplasma</i> 、腸病毒、少見黴菌與寄生蟲	細菌 (<i>Staphylococci</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i>) 黴菌 (<i>Candida</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i>)	細菌 (<i>Pneumococci</i> , <i>Neisseria</i>)
感染部位	皮膚黏膜念珠菌、慢性腹瀉、肺部感染、failure to thrive	肺部鼻竇感染、慢性腸胃症狀、腸病毒腦炎、關節炎	皮膚膿瘍、蜂窩性組織炎、淋巴腺炎、牙齦炎、器官膿瘍、骨髓炎	腦膜炎、關節炎、菌血症、肺部鼻竇感染
其他特徵	Graft-versus-host disease、打完BCG或水痘疫苗後發生瀰漫性感染	自體免疫、淋巴瘤/胸腺癌	臍帶延遲脫落、傷口癒合不良	自體免疫疾病 (SLE)、血管炎、皮肌炎、硬皮症、腎絲球炎、血管性水腫 (angioedema)

表四、免疫功能實驗室檢測

篩檢性檢測	進階性檢測
體液性免疫(B細胞功能)	
血清IgG、IgA、IgM、IgE 濃度	B 細胞次分群數目(%)
血清專一性抗體濃度	體外刺激淋巴球免疫球蛋白製造
疫苗booster 施打後抗體反應	
B 細胞總數目(%)	
細胞性免疫(T, NK 細胞功能)	
新生兒篩檢SCID (TREC測量)	T細胞次分群數目(%)
CD3T、CD4T、CD8T、NK細胞數目(%)	體外分裂原 (mitogen)或抗原刺激淋巴球增殖反應*
遲發性過敏皮膚試驗 (Delayed type hypersensitivity)	T細胞毒殺活性
NK細胞毒殺活性(Cytotoxicity)	體外刺激淋巴球表面標記, 細胞激素製造及細胞訊息傳導
吞噬細胞(Phagocytic cells)	
全血球計數	多核型白血球吞噬功能 (phagocytosis) 及趨化反應 (chemotaxis)
中性球血液抹片染色	酵素測量 (myeloperoxidase, G6PD)
DHR或NBT測試, Respiratory burst assay	殺細菌或黴菌反應 (bacterial or fungal killing)
表面黏著分子 (Adhesion molecules) CD11、CD18	骨髓穿刺
補體(Complements)	
CH50 (傳統路徑溶血活性)	個別補體濃度
AH50 (替代路徑溶血活性)	
Lectin路徑功能	
基因檢測	
微陣列(Microarray)	目標基因定序, 次世代全基因組定序
測 copy number variation	(Whole exome/genome sequencing)

*Mitogen或抗原刺激淋巴球增殖反應 (Lymphocyte proliferation tests) : <10%正常值為嚴重缺損, <30%正常值為缺損, <50%之正常值為下降

原發性免疫缺損之處理原則

- 嚴重複合性免疫缺損 (Severe Combined Immune Deficiency 簡稱 SCID) 新生兒篩檢陽性：停餵母乳以減少巨細胞病毒 (Cytomegalovirus 簡稱 CMV) 感染。
- 所有 PIDs 輸血皆使用過濾器除去白血球 (減白) 與放射線照射不活化淋巴球 (電血) 之血液製品。
- 急性感染時需積極治療且延長抗生素 / 抗黴菌藥物治療時間，例如鼻竇炎或肺炎需延長治療期間至 21 或 28 天。
- 免疫球蛋白低下：給予免疫球蛋白補充治療起始劑量 400-600mg/kg/month (intravenous immunoglobulin, IVIg 或 subcutaneous immunoglobulin, SCIg)，調整劑量以維持 IgG 理想濃度達到 700- 800 mg/dL 以上 (已有支氣管擴張者，可調至 800-1000 mg/dL)。
- 預防性抗生素使用：
 - SCID：可給予 (1) trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) (一個月大以上給予 TMP 2.5 mg/kg bid, 2 days/week) 預防 PJP 和細菌感染，蠶豆症患者或 TMP/SMX 藥物過敏者可用 dapsone (4 mg/kg weekly) 或 quinolone 類抗生素取代，(2) fluconazole (小於一個月大之足月兒給予 6 mg/kg qod，一個月大以上給予 6 mg/kg/day) 預防黴菌感染，(3) acyclovir (12.5 mg/kg bid) 預防 herpes 病毒感染。
 - 複合型免疫缺損 (CID)：可給予 TMP/SMX。

原發性免疫缺損症之介紹

- 慢性肉芽腫疾病 (CGD)：可給予 TMP/SMX 預防細菌感染，並給予 itraconazole (13 歲以下或體重 50 公斤以下為 100 mg/day，13 歲以上與體重 50 公斤以上給予 200mg/day) 預防黴菌感染。
 - 嚴重 B 細胞缺損：視狀況給予預防性抗生素 (amoxicillin/clavulanate、TMP/SMX、azithromycin、clarithromycin、doxycycline、inhaled gentamicin or tobramycin)。
6. 疫苗建議請查詢美國 CDC 與台灣疾管局網站以獲取最新資訊，原則上不活化疫苗 (inactivated vaccine) 建議病人和家人照顧者需施打。
- 嚴重 T/B/phagocytes 缺損：所有台灣常規活性減毒疫苗為禁忌*
 - 補體缺損：無疫苗禁忌
 - 不活化疫苗可施打，效果視免疫低下狀況而定
- * 美國 CDC 註解：
- CGD：僅 BCG 為禁忌 (其餘台灣常規病毒活性減毒疫苗可施打)。
 - 嚴重 B 細胞缺損：IVIg 治療期間不施打活性減毒與不活化疫苗。
 - 依狀況建議接種 B 型嗜血桿菌，肺炎鏈球菌，腦膜炎雙球菌 (Meningococcal) 疫苗。
- 若有使用高劑量類固醇超過 14 天 (prednisolone \geq 1mg/kg/day 或 \geq 30 mg/day [體重大於 30Kg 以上者])、化學治療藥物、造血幹細胞移植後：依免疫抑制程度需停藥 1 到 3 個月後才能施打活性減毒疫苗。

- 7. 造血幹細胞移植 (Hematopoieticstemcell transplantation, HSCT) 為嚴重複合型免疫缺損或吞噬細胞缺損之治療選項之一。
- 8. 基因治療：針對 X linked-SCID、Adenosine deaminase (ADA) 缺乏、CGD 等疾病目前發展基因治療中。
- 9. 病人照顧採整合多面向之醫療 (感染、免疫風濕、基因醫學、血液腫瘤科、胸腔、腸胃、營養、社工、復健等)。

遺傳諮詢

診斷嚴重性原發性免疫缺損時通常需要基因診斷，國內基因診斷實驗室請查詢衛生福利部國民健康署罕見疾病網站說明，免疫科與基因醫學部醫師合作，利用基因定序 (傳統定序或次世代定序) 試圖找到可解釋的基因變異，在基因醫學部醫師進行遺傳諮詢的過程中，可確認病人之基因突變、家族中是否有帶因者 (carrier) 或其他潛在的病人，確認疾病之遺傳模式，並給予心理支持，醫師可與父母親討論規劃下一胎生育或產前診斷 (prenatal diagnosis)，基因診斷也可幫助臨床醫師朝精準醫療的目標努力 (例如生物製劑、標靶藥物治療與基因治療)。

原發性免疫缺損症之介紹

▪ 參考文獻

1. Tangye SG, Al-Herz 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 Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):24-64.
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-1205.e1-78.
3. Modell V, Orange JS, Quinn J, et al. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res*. 2018 Jun;66(3):367-380.
4. Shieh CC, Hung CH. Beyond the apparent: subtle presentation of immunodeficiencies in the age of personalized medicine. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012 Dec;45(6):395-397.
5. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, et al. Treatment of Infants Identified by Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):733-742.
6. Slack MA, Thomsen IP. Prevention of Infectious Complications in Patients With Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 May 9;7(suppl_1):S25-S30.
7. Robert M, Bonita MD, Joseph St, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th edition



嚴重複合型免疫缺損

Severe Combined Immune Deficiency

嚴重複合型免疫缺損

複合型免疫缺損 (Combine immune deficiency) 同時影響細胞性免疫及抗體性免疫 (Cellular and humoral immunity)。複合型免疫缺損又分為嚴重複合型免疫缺損 (Severe Combined Immune Deficiency, 簡稱 SCID)，非嚴重複合型免疫缺損及與症候群相關的複合型免疫缺損。若未及時診治，嚴重複合型免疫缺損通常會在出生後一年內，因嚴重感染而早死。

次分型

嚴重複合型免疫缺損患者其 T 細胞數量會嚴重減少。而 B 細胞 (Humoral immunity) 的功能雖受損，但數量上可減少或正常。約 50% 的 SCID 患者具有 NK 細胞，可提供患者某種程度的細菌及病毒感染防護力。因此 NK 細胞的多寡，可將 SCID 再次分群。現今，更利用已知突變基因，可進行更多的細分類。(圖五)

圖五、摘自2017 IUIS classification，省略不同分子機制的臨床表現描述

Severe Combined Immune Deficiency (SCID)

CD19NL : SCID T-B+			CD19 ↓: SCID T-B-		
SCID T-B+NK-	SCID T-B+NK+		SCID T-B-NK-	SCID T-B-NK+	
γC deficiency	IL7Rα.	Coronin-1A def.	ADA def.	Microcephaly ?	
JAK-3 def.	CD3δ CD3ε CD3ζ	Winged helix def.	Reticular dysgenesis.	YES	NO
	CD45 def.			DNA ligase IV def	RAG 1/2 def.
				Cernunnos def.	DCLRE1C def. (ARTEMIS)
				DNA PKCS def.	

流行病學

美國新生兒 SCID 篩檢資料所分析，每 58,000 活產會發生 1 例的嚴重複合型免疫缺損，台灣的發生率為每 62,000 人會發生 1 例。

致病機轉

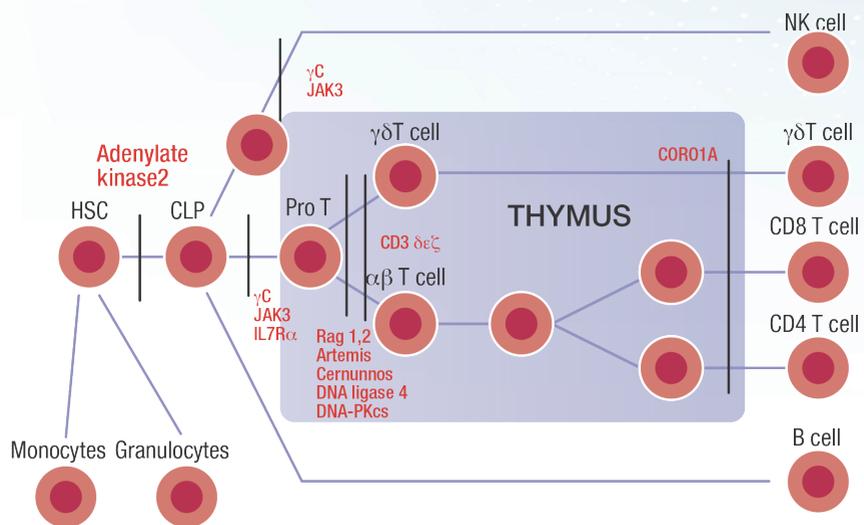
複合型免疫缺損是一群異質性疾患，致病機轉主要因不同基因變異造成 T 細胞及 B 細胞的發育受到影響。當原发性 T 細胞免疫缺損時，常會合併 B 細胞的問題。

依功能缺損，將 SCID 的致病機制主要分類如下：

1. 造血幹細胞的存活及分化異常：造血幹細胞從骨髓製造後，需經正確的環境及細胞激素刺激 (如 IL-7)，得以往 T 細胞的方向分化。Reticular dysgenesis 是缺乏 Adenylate kinase 2 所導致幹細胞的早期死亡。IL-7 因為相當重要，其受體 (IL-7 Receptor) 或下游的細胞傳遞路徑 JAK-3 產生缺失時都會發生複合型免疫缺損。其中 CD132 (IL2RG)，又稱為共用 γ 鏈 (Common gamma chain，簡稱為 γC)，是多種介白素受體 (包括 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21) 的共用鏈。此基因位於 X 染色體，是 SCID 最常見的基因突變。
2. 核苷酸代謝異常：腺核苷去胺酶 (Adenosine deaminase, ADA) 缺乏造成細胞中 adenosine 及 deoxyadenosine 無法代謝重新利用而累積，造成 T 細胞死亡及無胸腺 (Thymus) 發育。
3. 無法形成完整的 T Cell Receptors (TCR) 及功能
 - 無法形成完整的 TCR 結構。
 - 無法形成 TCR 多樣性 (repertoire) (Defective VDJ recombination)。

嚴重複合型免疫缺損

圖六、複合型免疫缺損分子致病機制簡圖：目前統計上最多的是性聯遺傳的 γ C 基因異常。其次為 ADA 缺損及 IL-7R α 缺損 (體染色體隱性遺傳)



臨床表現

概括而言，複合型免疫缺損嬰兒在出生時看起來正常，典型 SCID 的症狀為出生後一兩個月內開始發生反覆嚴重感染、長期腹瀉、生長遲緩。臨床可有復發的鵝口瘡（皮膚黏膜念珠菌感染）、口腔潰瘍。即便感染常見病毒病原體，例如腺病毒、CMV、EB 病毒（EBV）、呼吸道融合病毒（RSV）、單純皰疹病毒（HSV）、流感病毒等也可能經常會致命。因為免疫功能嚴重缺損，亦有可能會發生肺囊蟲的伺機性感染。

當臨床未警覺 SCID 而讓病患接受活性減毒疫苗，可能會造成嚴重或致命感染。再者，若未及早診斷，SCID 患者在輸注含有存活淋巴球的血液製劑或接受到穿越胎盤的母體 T 細胞之後會產生移植物抗宿主疾病（GVHD）。

一些基因缺損的 SCID 在臨床上有其另外特徵。如 ADA 缺損會表現軟骨發育不良（Chondrosteral dysplasia），耳聾及智能障礙。DNA ligase IV 缺損則會有小腦症（Microcephaly）。

診斷

確定診斷

小於2歲的患者 (a) CD3⁺T細胞數目小於300/mm³ 或 (b) CD3⁺T細胞數目大於300/mm³且缺乏naive T cell 以及至少下列之一：

1. 男童具有性聯遺傳(X-link)的細胞激素受體 γ 共鏈(γ C)突變。
2. 不論性別，具有已知可造成SCID的突變點。
3. 腺苷脫氨酶 (ADA) 的活性小於對照組的2% 或ADA bi-allelic 基因皆有突變點。
4. 母親的T細胞穿越胎盤進入幼兒。

可能診斷

小於2歲，不論性別的兒童當(a)血液中CD3⁺T細胞少於淋巴球的20%，淋巴細胞數目小於3000/mm³，以及CD3⁺T細胞對Mitogen的增殖反應小於10%正常值或(b)母親的T細胞穿越胎盤進入幼兒。

懷疑複合型免疫缺損時，需做以下的檢查：

1. 胸腔 X 光：未發現胸腺陰影，是 SCID 嬰兒的典型檢查結果，不過出現胸腺陰影不能排除 SCID 的可能性。
2. 全血細胞計數 (CBC)：典型 SCID 患者其淋巴球數目通常較低 (<2500 cells/ μ L)。
3. T 細胞 (CD3) 總數：<300 cells/ μ L。有些 SCID 患者出生時的 T 細胞數量可能高達 1500 cells/ μ L，然而這些 T 細胞通常為由母體來的 CD45RO⁺ 記憶性 T 細胞。

嚴重複合型免疫缺損

實驗室檢驗

T 細胞對 phytohemagglutinin (PHA) 及 concanavalin A (ConA) 等 Mitogen 增殖反應低下或無反應 (小於 10% 正常值)。

輔助檢測

1. B 及 NK 細胞數目
2. 免疫球蛋白濃度：通常會發生無免疫球蛋白血症 (Agammaglobulinemia)。但幼兒血中可能因為母體 IgG 的存在而看似正常。免疫球蛋白 IgA/M/E 亦接近完全缺乏。但若是 RAG1 或 RAG2 基因突變的 Omenn syndrome，其 IgE 會顯著上升且有紅皮症 (Erythroderma) 等表現。

新生兒篩檢

新生兒的 SCID 篩檢是以乾濾紙血片 (Guthrie card) 測量 T 細胞受體切除環 (TREC) 的數量做為 Naive T cell 形成的生物標記。藉由新生兒篩檢，可在患者得到嚴重感染前開始治療，有效的降低感染率及死亡率。在一些淋巴球暫時不足的新生兒及早產兒，SCID 的篩檢報告會有偽陽性的情況而需重複篩檢。研究估計，大概每 40 個篩檢呈陽性的寶寶，最後只有一個是真正的 SCID 患者。

治療

初步處置為預防感染，包括隔離可能的感染源、補充免疫球蛋白、抗生素的預防治療及避免接種活性減毒疫苗。對於大部分的複合型免疫缺損患者，目前最可靠的治癒方式為造血幹細胞移植。腺

核苷去胺酶缺損可使用酵素補充療法治療 (例如聚乙二醇腺核苷去胺酶 [PEG-ADA])。基因療法亦是日益發展中的治療方式。

▪ 參考文獻

1. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014 Aug 20;312(7):729-738.
2. Chien YH, Yu HH, Lee NC, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Taiwan. *Int J Neonatal Screening*. 2017;3(3):16.
3. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. Severe combined immunodeficiency--an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Nov;1356:90-106.
4. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1152-1160.e12.
5. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):696-726.
6. Myers LA, Patel DD, Puck JM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):872-878.
7. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol*. 2015 Apr;39(3):194-205.
8. Chase NM, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for T-cell deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;10(6):521-525.
9. Chase NM, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: three years of experience. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Nov;1238:99-105.
10. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143.
11. Liao CY, Yu HW, Cheng CN, et al. A novel pathogenic mutation on Interleukin-7 receptor leading to severe combined immunodeficiency identified with newborn screening and whole exome sequencing. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Feb;53(1):99-105.



高免疫球蛋白 M 症候群

Hyper IgM Syndrome

高免疫球蛋白 M 症候群

簡介

1961 年，Rosen 首次描述了高免疫球蛋白 M 症候群 Hyper IgM syndrome (HIGM) 的病例。HIGM 是事實上 B 淋巴球的免疫球蛋白類型轉換重組 (Class switch recombination, CSR) 缺損，因此亦被稱做 Immunoglobulin Class-switch Recombination Deficiencies。特徵是血清中低濃度 (或無) IgG, IgA 和 IgE。然而 IgM 的濃度卻是正常甚至增加。是一群異質性且罕見的遺傳性原發性免疫缺損。

分型

在 2017 年 IUIS 原發性免疫缺損分型中，HIGM 被歸類在 Predominantly Antibody Deficiencies (Severe Reduction in Serum IgG and IgA with Normal/elevated IgM and Normal Numbers of B cell)。然而 B 細胞執行免疫球蛋白類型轉換需來自 T 細胞的訊息，故 IUIS 的 PIDs 分型並無法將 HIGM 做完整描述。

流行病學

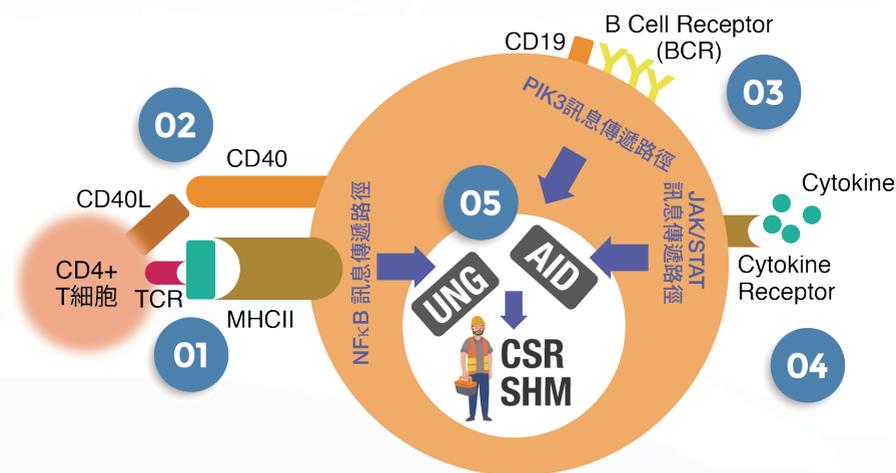
HIGM 約佔所有原發性免疫缺損患者的 0.3-2.9%，患病率因不同種族而異。美國 HIGM 1 的盛行率為每 1 千萬個活產嬰兒中有 1 名患者。

致病機轉

初始 B 淋巴球 (naive B cells) 需進行免疫球蛋白類型轉換重組，產生 IgM 以外的同型免疫球蛋白。而 T 淋巴球 (T-dependent B cell activation) 是 B 細胞產生多樣類型 (CSR)，更高親和力 (Somatic hypermutation, SHM) 抗體的重要條件。除了細胞激素，活化的 CD4⁺ T 細胞表現 CD40 配體 (CD40L；或 CD154)，與 B 細胞表現的 CD40

結合，促進細胞核轉錄因子 (NF-κB) 訊息傳遞路徑的活化，進而產生活化誘發胞苷去胺酶 (Activation-induced cytidine deaminase, AICDA or AID) 及尿嘧啶糖苷酶 (Uracil N-glycosylase, UNG) 二個與 CSR 相關的重要酵素。後續，藉由自行 DNA 的雙鏈斷裂 (Double strand break) 並修復過程中產生重組而達成 CSR 及 HSM。當涉及此過程的相關蛋白或酵素出問題時，將會造成 HIGM (圖七)。

圖七、B細胞產生類型轉換重組圖。CSR及SHM的過程包含V(D)J recombination, Bind to mismatch bases, Nucleotide excision 及DNA repair



遺傳學

最常見的 HIGM 為性聯遺傳的 CD40L 基因 (TNFSF5) 突變，佔了 HIGM 的 65- 70%。除了 CD40L，NEMO 基因突變亦屬於 X-linked。其餘的相關致病機轉多為染色體隱性遺傳 (Autosomal Recessive)。

臨床表現

HIGM 的臨床表型會依據基因缺損而異。傳統上，將 HIGM 分為 5 分型（表八）。HIGM1 及 HIGM3 屬複合型免疫缺損。三分之二的 CD40L 缺損患者會有中性球低下（Neutropenia）。HIGM1 及 HIGM3 臨床上容易感染莢膜菌造成復發的鼻竇炎和肺部感染。HIGM1 及 HIGM3 病患也會因 CMV 及微小隱孢子蟲（*Cryptosporidium parvum*）感染而造成肝膽疾病。CD40L 缺損患者有時會有自體免疫的表現，包括發炎性腸道疾病及血球減少；而其惡性腫瘤風險也增加。HIGM2 通常是二歲之後產生臨床症狀，會出現淋巴腺體增生。約 20% 的 HIGM2 患者會發生自體免疫併發症。傳統上病患診斷上為 HIGM 卻無法歸類在 HIGM1、2、3、5 即歸於 HIGM4。現今傳統分型已無法涵蓋發現的分子病理機制。例如 CD40 的訊息傳遞調控分子 NEMO 突變除了 HIGM 的表現，外胚層的發育亦受到影響。在臨床會表現圓錐形牙齒（Conical teeth），汗腺缺乏及少髮。（或稱之 XHM-ED：Hyper-IgM immunodeficiency、X-linked with ectodermal dysplasia、hypohidrotic）

診斷

當病患臨床及血清免疫球蛋白濃度表現如上所述，可進一步檢測對常規的疫苗注射是否有產生抗體。也可檢測 B 細胞中已進行 CSR 的比例（病童接近零）。所有的 HIGM 最終都希望能進行基因分析找到突變點。不同臨床分類的 HIGM 在診斷細則上稍有不同。CD40L 缺損患者皮膚第四型延遲性 T 細胞反應測試為無反應且其 T 細胞對 mitogen 增生反應正常但對召回抗原（recall antigen）反應低。且其 T 細胞接受 phorbol myristate acetate（PMA）及 ionomycin 刺激後無法表現 CD40L（細胞流式儀）。而 CD40 缺損患者可直接分析其 B 細胞及單核球表面的 CD40，幾無表現（無需刺激）。診斷 HIGM 需注意的是，新生兒和小於四個月的嬰兒體內可能殘留少量源自母體的 IgG，而造成診斷的困難。

治療

所有患者皆需免疫球蛋白補充治療（起始劑量 400-600mg/kg/month）。HIGM 患者若有自體免疫表現，需要使用免疫抑制療法。CD40L 及 CD40 缺損因為屬於複合型免疫缺損，治療相對複雜。對於伺機性感染，TMP/SMX 用來預防及治療肺囊蟲肺炎。而 nitazoxanide 和 azithromycin 治療隱孢子蟲感染。對於中性球低下則可皮下注射重組人類顆粒性白血球聚落刺激因子（rhG-CSF）。異體造血幹細胞移植是 CD40L 或 CD40 缺損患者的唯一治癒方法。另外曾有三例重組 CD40L 治療的成功案例。AICDA 和 UNG 缺損及 HIGM4：正發展基因治療中。

表八、不同基因缺損的HIGM臨床表現

	CD40L Deficiency (HIGM1)	CD40 Deficiency (HIGM3)	AICDA/AID Deficiency (HIGM2)	HIGM4	UNG Deficiency (HIGM5)
基因缺失	CD40LG	CD40	AICDA	Unknown	UNG
遺傳模式	XL	AR	AR	AR	AR
常見感染	Bacteria opportunistic	Bacteria, opportunistic	Bacteria	Bacteria	Bacteria
肝膽疾病	Yes	Yes	No	No	No
自體免疫	Not often	No	Yes	Yes	No data
淋巴增生	No	No	Yes	Yes	Yes
CSR 缺失	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
SHM 缺失	Yes	Yes	Yes	No	Yes

CSR: Class-switch recombination; SHM: Somatic hypermutation

預後

嚴重伺機性感染、肝臟 / 膽管疾病及惡性腫瘤，是 CD40L 及 CD40 缺損最常見的死因。AID 及 UNG 缺損的患者則有較佳的預後。

參考文獻

1. Rosen FS, Kevy SV, Merler E, et al. Dysgammaglobulinaemia and recurrent bacterial infection. *Lancet*. 1961 Apr 1;1(7179):700.
2. Qamar N, Fuleihan RL. The hyper IgM syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 Apr;46(2):120-130.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143.
4. Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Espanol Boren T, et al. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *J Clin Immunol*. 1997 Jul;17(4):333-339.
5. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Nov;82(6):373-384.
6. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol*. 2019 Jan;198:19-30.
7. Durandy A, Kracker S. Immunoglobulin class-switch recombination deficiencies. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul 30;14(4):218.
8. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol*. 2010 Apr;149(2):167-180.
9. Tsai HY, Yu HH, Chien YH, et al. X-linked hyper-IgM syndrome with CD40LG mutation: two case reports and literature review in Taiwanese patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Feb;48(1):113-118.
10. Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, et al. Clinical and laboratory findings in hyper-IgM syndrome with novel CD40L and AICDA mutations. *J Clin Immunol*. 2009 Nov;29(6):769-776.

高免疫球蛋白 M 症候群

11. Rahman M, Chapel H, Chapman RW, et al. Cholangiocarcinoma complicating secondary sclerosing cholangitis from cryptosporidiosis in an adult patient with CD40 ligand deficiency: case report and review of the literature. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(2):204-208.
12. Quartier P, Bustamante J, Sanal O, et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol.* 2004 Jan;110(1):22-29..
13. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, et al. Clinical features and genetic analysis of Taiwanese patients with the hyper IgM syndrome phenotype. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Sep;32(9):1010-1016.
14. Lee WI, Torgerson TR, Schumacher MJ, et al. Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome. *Blood.* 2005 Mar 1;105(5):1881-1890. Epub 2004 Sep 9.



症候群性原發性免疫缺損

Syndromic Primary Immunodeficiencies

簡介

症候群性原發性免疫缺損 (Syndromic primary immunodeficiencies, 簡稱 syndromic PID 或 Combined immunodeficiencies with syndromic features) 包含很多不同疾病，其成因包括單基因異常，染色體異常或新陳代謝異常等。基因異常導致多種細胞，多個器官受影響，因此此類疾病可包含很多免疫缺損以外的不同症狀。症候群性原發性免疫缺損不只影響免疫系統，造成免疫缺失及經常感染，也影響其他器官系統造成其他症狀。除了免疫缺失導致容易感染外，也較容易引發牙齒、頭髮、指甲、骨骼、神經及胃腸系統等的異常。有些疾病免疫缺失以外的症狀較明顯，可能是第一個症狀，而非感染。也有些疾病先出現嚴重感染。

免疫缺失以外的特殊表現：小腦畸形可能和 DNA 修補或 DNA 穩定性異常有關，可能合併有矮小或子宮內生長遲緩，和 Bloom 症候群及 Hoyeraal-Hreidarsson 症候群有關且一出生即可發現。男性有嚴重難以治療的濕疹和 Wiskott Aldrich 症候群有關。有染色體 22 的 q11 段缺失者 (DiGeorge Syndrome) 會有臉型異常，心臟異常和顎咽部異常。隱球菌或侵入性黴菌感染較易見於 Wiskott Aldrich 症候群、臉部異常症候群，Hoyeraal-Hreidarsson 症候群，高 IgE 症候群，及軟骨頭髮發育不全患者。

早期診斷很重要，如此才有足夠時間給予治療及追蹤。很多疾病不一定有典型的表現，無法由臨床診斷，需要遺傳諮詢及基因檢測幫助早期確診。有家族史者應在懷孕前就開始遺傳諮詢。

因為病理機制很複雜，通常由多個次專科一起診治。一般而言，免疫學評估跟其他先天免疫缺損的評估類似，可施打死菌疫苗但活菌疫苗需小心評估。預防性抗生素可預防感染，嚴重抗體免疫缺損可給予免疫球蛋白。有些疾病癒後不佳需積極治療，如 Wiskott Aldrich 症候群，軟骨毛髮發育不全等，造血幹細胞移植治療效果不錯。許多此類疾病患者癌症機率將增加，DNA 修補異常疾病患者白血病，淋巴瘤及實體性癌症機率較高。但治療癌症也較困難，因傳統放射線治療劑量對此類病人有危險性。造血幹細胞移植可降低癌症機率，但造血幹細胞移植有較多副作用，因此須依據疾病種類，長期預後，病人嚴重度，年紀，適當造血幹細胞來源來考慮施行與否。

這類疾病種類繁多，因此先以圖表方式呈現，再簡單介紹幾個較常見的疾病。症候群性原發性免疫缺損種類繁多，均是很少見的疾病，根據 2017 年 IUIS 將此類疾病分為以下九類：

Congenital thrombocytopenia: 先天性血小板減少有關的疾病

1. Wiskott Aldrich 症候群 (性聯遺傳, WAS 基因異常) : 復發細菌和病毒感染、血便性腹瀉、濕疹、淋巴瘤、自體免疫疾病。
2. WIP 缺乏症 (染色體隱性遺傳, WIPF1 基因異常) : 復發細菌和病毒感染、濕疹、血便性腹瀉。
3. PC1B 缺乏症 (染色體隱性遺傳, ARPC1B 基因異常) : 復發侵襲性感染、結腸炎、血管炎。

DNA Repair Defects: DNA 修復缺損引起的疾病

1. 運動失調毛細管擴張 (ATM 基因異常) : 運動失調、毛細管擴張、肺感染、腫瘤。

症候群性原發性免疫缺損

2. Nijmegen 斷裂症候群 (*NBS1* 基因異常)：小腦症、鳥樣臉、腫瘤、T 細胞逐漸減少。
3. Bloom 症候群 (*BLM* 基因異常)：體型矮小、鳥樣臉、陽光敏感紅斑、骨髓衰竭、白血病、淋巴瘤、免疫球蛋白過低。
4. PMS2 缺乏 (*PMS2* 基因異常)：咖啡牛奶點；淋巴瘤、結腸直腸癌、腦腫瘤；高 IgM 和抗體反應異常、B 細胞減少。
5. 免疫缺損伴隨染色體中心不穩定和臉部異常 (多種基因異常)：臉部變形、巨舌、細菌 / 伺機性感染、吸收不良、惡性腫瘤。
6. MCM4 缺乏 (*MCM4* 基因異常)：病毒感染 (EBV、HSV、VZV)、體型矮小。
7. RNF168 缺乏 (*RNF168* 基因異常)：體型矮小、運動控制輕度缺損至運動失調、智力正常至學習障礙、輕度脸部變形至小腦症、IgG 或 IgA 數量少。
8. POLE1 (聚合酶 ϵ 次單元 1) 缺乏 (*POLE1* 基因異常)：復發呼吸道感染、腦膜炎；脸部變形、青斑、體型矮小 (FILS 症候群)。
9. POLE2 (聚合酶 ϵ 次單元 2) 缺乏 (*POLE2* 基因異常)：復發感染、全身性 BCG 感染、自體免疫 (第一型糖尿病、甲狀腺功能低下)、脸部變形。
10. NSMCE3 缺乏症 (*NSMCE3* 基因異常)：重度肺病 (可能為病毒性)、胸腺發育不良、染色體斷裂。
11. ERCC6L2 (Hebo 缺乏) (*ERCC6L2* 基因異常)：脸部變形、小腦症、骨髓衰竭、B 細胞數量少、正常免疫球蛋白、淋巴球減少症。
12. 連接酶 I 缺乏 (*LIG1* 基因異常)：復發呼吸道感染、生長遲緩、陽光敏感性、淋巴瘤。
13. NS1 缺乏 (*GINS1* 基因異常)：子宮內生長遲緩、中性球減少、自然殺手細胞數量極少。

Immuno-osseous dysplasias 免疫 - 骨骼發育不良

1. 軟骨毛髮發育不全 (*RMRP* 基因異常)：短肢侏儒症、稀疏毛髮、骨髓衰竭、自體免疫、癌症、精子生成異常、淋巴球增生異常。
2. Schimke 症候群 (*SMARCAL1* 基因異常)：體型矮小、子宮內生長遲緩、腎臟病變；細菌、病毒、黴菌感染。
3. MYSM1 缺乏症 (*MYSM1* 基因異常)：體型矮小、先天性骨髓衰竭、骨髓造血不良、骨骼異常、白內障、發育遲緩。
4. MOPD1 缺乏 (*RNU4ATAC* 基因異常)：復發細菌感染、淋巴結腫大、子宮內生長遲緩、視網膜營養不良、脸部變形。
5. EXTL3 缺乏 (*EXTL3* 基因異常)：扁平脊椎、脊柱後彎、骨骼發育不良程度不一、發育遲緩。

胸腺缺損伴隨先天性異常

1. Ch22q11.2 缺失症候群 /DiGeorge/ 顎 - 心 - 臉症候群 (染色體顯性遺傳)：副甲狀腺功能低下、錐幹心臟畸形、顎咽閉鎖不全、脸部變形、智力障礙。
2. CHARGE 症候群 (*CHD7*、*SEMA3E* 基因異常)：先天眼疾、心臟異常、鼻後孔閉鎖、智力障礙、生殖器和耳朵異常、CNS 畸形。

Hyper-IgE syndromes 高 IgE 症候群 (HIES)

1. AD-HIES (Job 症候群) (*STAT3* 基因異常)：寬鼻柱；金黃色葡萄球菌 (癤和肺膿瘍肺氣瘤)、麴菌、肺囊蟲、皮膚黏膜念珠菌感染；濕疹、關節過度伸展、骨質疏鬆和骨折、脊柱側彎、乳齒滯留、動脈瘤形成。
2. Comel Netherton 症候群 (*SPINK5* 基因異常)：先天性魚鱗癬、竹節狀毛髮、異位性體質、細菌感染增加。

症候群性原發性免疫缺損

3. PGM3 缺乏症 (PGM3 基因異常)：重度異位性體質、自體免疫、免疫 – 骨骼發育不良；復發肺炎、復發皮膚膿瘍、細菌和病毒感染；認知損害、髓鞘形成不足。
4. DOCK-8 基因異常：詳見 p.49。

Dyskeratosis congenita (DKC) 先天性角化不良

1. Dyskeratosis congenita 先天性角化不良 (多種基因異常)：子宮內生長遲緩、小腦症、指甲營養不良、頭髮和睫毛稀疏、皮膚萎縮症或皮膚色素沉著異常。
2. COATS plus 症候群 (STN-1 或 CTC-1 基因異常)：顱內鈣化、異常端粒、子宮內生長遲緩、血管擴張導致胃腸道出血、骨髓細胞過少、全血球減少。
3. SAMD9 (染色體顯性遺傳, SAMD9 基因異常)：子宮內生長遲緩、性腺異常、腎上腺衰竭、MDS 伴隨 monosomy 7 畸變、容易感染、腸病變、無脾臟。
4. SAMD9L (染色體顯性遺傳, SAMD9L 基因異常)：全血球減少、容易罹患 MDS 伴隨 monosomy 7 畸變、漸進性腦部功能障礙。

維生素 B12 和葉酸代謝缺損 (巨母紅血球性貧血, 免疫球蛋白減少)

1. 維生素 B12 運輸酶缺乏 (TCN2 基因異常)：全血球減少, 若長期未治療會導致智力障礙。
2. 遺傳性葉酸吸收不良 (SLC46A1 基因異常)：若長期未治療會導致智力障礙。
3. 亞甲基四氫葉酸脫氫酶 1 缺乏 (MTHFD1 基因異常)：復發細菌感染、肺囊蟲、中性球減少、癲癇發作、智力障礙。

無汗性外胚層發育不良伴隨免疫缺損

性外胚層發育不良、多種感染 (細菌、分枝桿菌、病毒和黴菌)、結腸炎、皮膚、毛髮和牙齒缺損程度不一。

1. NEMO 缺乏 (IKBKG 基因異常)：性聯遺傳。
2. IκBα 基因突變 (NFKBIA 基因異常)：染色體顯性遺傳。

其他

1. 嘌呤核苷酸磷酸化缺乏 (PNP 基因異常)：自體免疫溶血性貧血、神經學損傷、低尿酸血。
2. 免疫缺損伴隨多發性腸道閉鎖 (TTC7A 基因異常)：細菌 (敗血症)、黴菌、病毒感染；多發性腸道閉鎖, 往往發生子宮內羊水過多和早死。
3. 肝靜脈阻塞疾病伴隨免疫缺損 (SP110 基因異常)：肝靜脈阻塞疾病；肺囊蟲肺炎、CMV、念珠菌感染；血小板減少、肝脾腫大、腦脊髓白質營養性萎縮。
4. Vici 症候群 (EPG5 基因異常)：胼胝體發育不全、白內障、心肌病變、皮膚色素過少、智力障礙、小腦症、慢性皮膚黏膜念珠菌感染。
5. 鈣離子通道缺損 (多種基因異常)：自體免疫、外胚層異常、非漸進性肌肉病變。
6. Hennekam 淋巴管擴張症 – 淋巴水腫症候群 (CCBE1 基因異常)：淋巴管擴張症和淋巴水腫, 伴隨臉部異常和其他變形特徵。
7. STAT5b 缺乏症 (STAT5B 基因異常)：生長激素不敏感性侏儒症、特徵變形、濕疹、淋巴球間質性肺炎、自體免疫異常。
8. Kabuki 症候群 (多種基因異常)：典型臉部異常、顎裂或顎高拱、骨骼異常、體型矮小、智力障礙、先天性心臟缺損、50% 患者復發感染 (中耳炎、肺炎)。

症候群性原發性免疫缺損

以下介紹幾個較常見的疾病：

DiGeorge syndrome (DGS, 迪喬氏症候群)

形成機制

大部分為染色體 22q11.2 處有一小段缺失所造成，其他如 10p13 缺失及 17p13 缺失也是形成之原因。

遺傳

大多數是第 22 對染色體突變，10% 來自父母的遺傳（染色體顯性遺傳）。若父母的染色體正常，那麼再次懷孕時復發的機率很低；若是父母帶有 22q11.2 缺陷的基因，那麼下一代則有 50% 機率遺傳到此症候群。

臨床表現

1. 心臟：動脈弓異常、法洛氏四重症、心室中隔缺損、肺動脈發育不良等。多數的病人有多重心臟異常。
2. 免疫：大部分有胸腺部份發育。少數為胸腺完全無發育的病人，因 T 細胞免疫力缺損，易有伺機性感染（如黴菌、肺囊蟲）及輸血時引起 GVHD，也稱為 complete DGS，處置如 SCID。
3. 臉型異常，聽障等。
4. 副甲狀腺功能低下：低血鈣、新生兒早期低血鈣。
5. 智能及生長發育：部分病人有身材矮小、輕度至中度的智能障礙、肌肉張力低、學習障礙等。
6. 其他：少數有腎臟、泌尿道或生殖器異常。

診斷

1. 螢光原位雜交法或基因檢測，90% 可發現第 22 對染色體上有缺損，亦可用於產前診斷。
2. 多數在新生兒時期就會被診斷出來，大部份以心臟異常來表現。

治療

1. 免疫異常：
 - 胸腺完全無發育的病人：T 細胞相當低需積極治療，如造血幹細胞移植或胸腺移植。
 - 胸腺部份發育的病人：T 細胞數目初期偏低，隨著年紀增長，其功能及數目會增加，感染的機會減少。
 - 非活性疫苗可接種，活菌疫苗須先評估 T 細胞功能。
2. 新生兒期應定期監測血中鈣濃度。
3. 定期心臟功能的檢查，腎臟超音波檢查，開刀治療心臟異常。
4. 患者孩童時期應定期評估其生長發育。
5. 因學習遲緩及智能不足，所以早期療育相當重要，且需早期檢查聽力並同時評估語言的發展。

預後

1. 預後取決於其心臟疾病的嚴重性、副甲狀腺低下的程度、免疫功能與智力發展。
2. 死亡率主要和心臟相關的併發症相關。

症候群性原發性免疫缺損

Ataxia telangiectasia 毛細血管擴張共濟失調

形成機制

ATM 基因突變引起的疾病，此基因和 DNA 修復有關。遺傳方式為染色體隱性遺傳。

臨床表現

1. 小腦漸進性運動失調：開始學習走路時，會開始出現身體軀幹運動失調（truncal ataxia），隨著小腦退化漸進發生四肢運動異常，舞蹈指瘻病（choreoathetosis），眼球運動失調。隨年齡增長，肌肉逐漸萎縮、無力，但無感覺異常。十歲起可能需坐輪椅。
2. 臨床特點為 4 至 6 歲時，出現眼睛、結膜及臉皮膚的毛細血管擴張（Oculocutaneous telangiectasias）。
3. 癌症如淋巴瘤、白血病機率增加。
4. 免疫缺損：一般病人有 IgA、IgG₂ 和 IgG₄ 缺乏，會有反覆呼吸道感染如鼻竇與肺部感染、支氣管擴張，但全身性細菌感染、嚴重病毒或伺機性感染較少。10% 有 IgG 和 IgA 缺乏，但 IgM 正常或升高，這些人會有較嚴重的感染。

診斷

藉由臨床表現，加上實驗室檢查來診斷。5 歲前只有運動失調，無毛細血管擴張，因此較難診斷。時常呼吸道感染也可幫助診斷。實驗室診斷最重要的是 α -胎兒蛋白上升（95% 病人在 18~24 個月會上升）其他檢驗如 CA125 上升，基因檢測等。

治療

無法根治，但仍需積極治療。團隊治療包含免疫科、胸腔科及神經科醫師；營養師，復健治療師及語言治療師等。所有感染需評估並給予適當治療，預防感染包括個人衛生，施打非活性疫苗（包含流感疫苗），家屬也需施打疫苗。良好的營養及運動可改善部分病況。病人可上學，因有眼睛，聽力或認知的異常，有時需上特殊學校。

因病人對放射治療或化療有不良反應，因此目前造血幹細胞移植並不建議。基因治療是未來的治療希望。

預後

預後不佳，癌症，呼吸道感染及神經退化是死亡的因素。

Wiskott-Aldrich 氏症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome, 簡稱 WAS)

形成機制

X 染色體隱性遺傳，異常的基因是位於 X 染色體 Xp11.22 位置的 WAS 基因。

臨床表現

出血：1 歲前因血小板減少導致黏膜出血，出血性腹瀉，間歇性及慢性瘀點（petechiae）及紫斑（purpura）。若有嚴重感染可導致威脅生命的出血。

濕疹：部分患者有不同程度的濕疹。

感染：通常較嚴重，包括細菌、病毒及伺機性感染。

症候群性原發性免疫缺損

自體免疫疾病及癌症：有些病人會出現自體免疫疾病如出血性貧血，血管炎，關節炎腎臟病及發炎性腸炎等。併發自體免疫疾病者較易有淋巴瘤，白血病。

其他型別

相較於上述典型 WAS，有些病人雖有血小板減少，濕疹及免疫缺損，但症狀較輕微，癌化機率較低；又稱為 X-linked thrombocytopenia (XLT)。

免疫學

典型 WAS 患者體液及細胞免疫都有異常，導致淋巴球減少。IgM 大部分會減少，IgG 可在正常範圍，IgA 和 IgE 可能升高。施打疫苗無法產生有效的抗體，因此無法藉由施打疫苗來預防感染。

診斷

有容易出血，出現血小板體積小及數目低下時，需懷疑此病。WAS 基因檢測及 WASP 蛋白質檢查可確診。

治療

預防性抗生素或免疫球蛋白可預防感染，血小板輸液治療血小板減少，造血幹細胞移植才可根本治療。

Hyper-IgE syndrome 高免疫球蛋白 E 症候群

形成機制

顯性遺傳常見為 *STAT3* 基因異常。隱性遺傳常見 *DOCK8* 基因異常。

特徵

反覆濕疹，皮膚膿瘍，肺部感染及血中高 IgE 及 eosinophil。

臨床表現

1. 顯性遺傳高免疫球蛋白 E 症候群 (Job Syndrome)
 - 患者有典型外觀上的異常，如臉型不對稱，前額突出，眼窩深陷，寬鼻梁，上顎高拱，在青春晚期這些特徵會開始明顯出現。其他症狀有乳牙較晚脫落，病理性骨折及脊柱側彎。也可出現類似異位性皮膚炎的濕疹，但治療效果不好。
 - 感染：皮膚膿瘍，慢性皮膚黏膜念珠菌感染，嚴重反覆性呼吸道耳鼻喉金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌、嗜血桿菌感染。很多人會出現肺氣腫。
2. 隱性遺傳高免疫球蛋白 E 症候群
 - 會有氣喘、濕疹，食物過敏、中樞神經症狀及自體免疫疾病。
 - 和顯性遺傳患者比較，較不會有骨骼或結締組織異常。較易有神經系統異常如腦炎及腦血管病變，可能和神經系統病毒感染跟自體免疫疾病有關。
 - 感染：除了顯性遺傳患者的感染，隱性遺傳患者也較易有病毒感染，如反覆嚴重的傳染性軟疣 (Molluscum contagiosum)，單純疱疹感染。

症候群性原發性免疫缺損

3. 癌症：顯性遺傳及 *DOCK8* 基因型患者較易有早期癌症如鱗狀細胞癌或淋巴瘤。

免疫學

血中 IgA、IgG、IgM 通常在正常範圍，但 IgE 及 eosinophil 高。兒童早期 IgE 正常無法排除此病，可能一段時間 IgE 才會升高。

診斷

臨床表現加上血中高 IgE。但有時嚴重濕疹也會造成 IgE 高，不易鑑別。確診需靠 *STAT3*、*DOCK8* 等基因檢測。

治療

主要是支持療法。嚴重濕疹可用保濕霜，並減少類固醇使用。預防性抗生素選擇可對抗金黃葡萄球菌的抗生素。皮膚、肺或深層組織感染有時需切開引流。肺氣腫若有綠膿桿菌、黴菌等侵入會造成治療的困難。適當且及時的抗生素治療在這類病人是必要的。因為疫苗施打反應不佳，某些患者需定期免疫球蛋白注射。

造血幹細胞移植

隱性遺傳高免疫球蛋白 E 症候群患者，推薦使用造血幹細胞移植來治療，因為這類病人感染，自體免疫疾病或癌症機率都可導致死亡。顯性遺傳高免疫球蛋白 E 症候群患者，給予適當治療後，預後較佳，因此是否使用造血幹細胞移植需要進一步評估。

Cartilage-hair hypoplasia 軟骨頭髮發育不全

形成機制

染色體隱性遺傳，*RMRP* 基因突變所造成。

臨床表現

骨頭生長異常導致四肢短小的侏儒症，及其他骨骼異常，同時有細小疏鬆的頭髮。病人臨床表現差異很大，其他症狀包括紅血球生成缺失，骨髓發育不全，胃腸方面的症狀。智力一般正常，可正常上學。較易有癌症如 Non-Hodgkin's 淋巴瘤，皮膚基底細胞癌 (basal cell carcinoma)。

免疫學

有些有細胞性免疫缺損，兩歲前就容易細菌性肺炎，嚴重水痘感染。有些人有嚴重自體免疫疾病，如自體免疫溶血性貧血，自體免疫腸病變。

診斷

RMRP 基因檢測。

治療

水痘感染需用 acyclovir。有嚴重免疫缺損者需造血幹細胞移植。

預後

好好照顧者預後佳。有嚴重免疫缺損者需注意嚴重伺機感染。

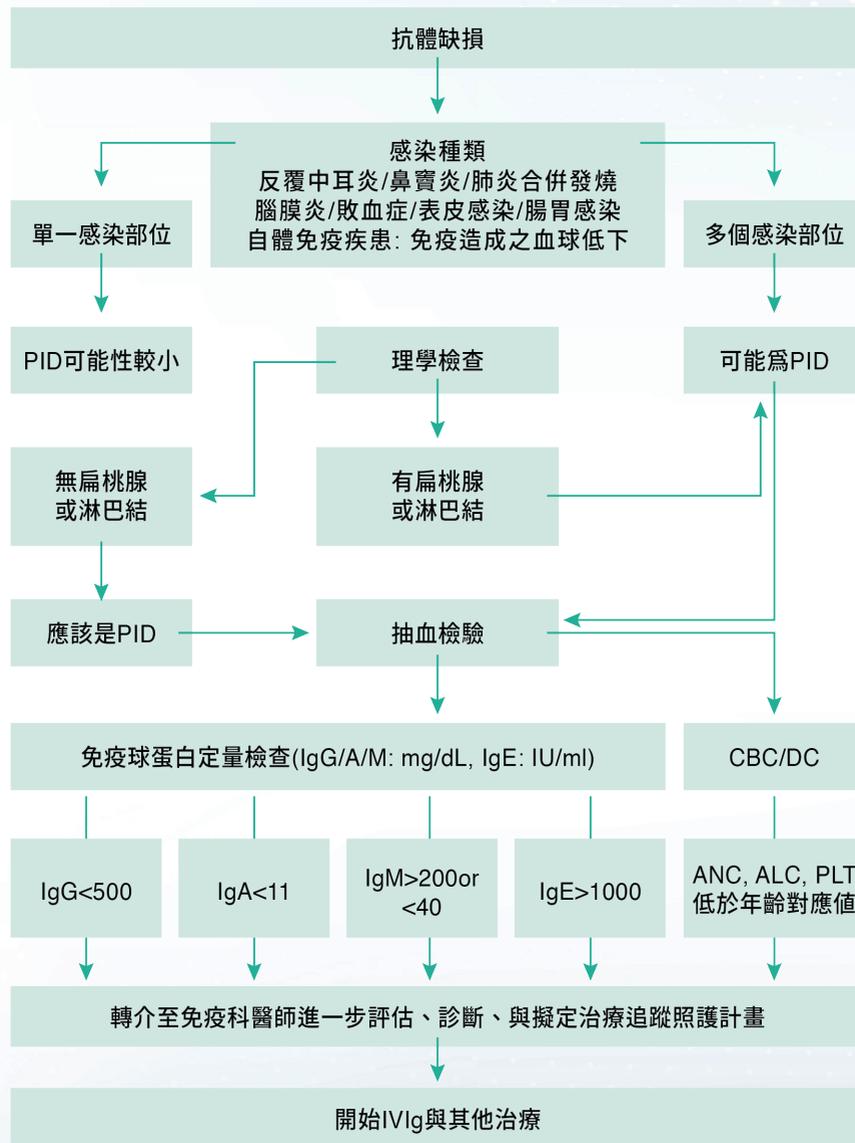
▪ 參考文獻

1. Rogier Kersseboom & Alice Brooks & Corry Weemaes. Educational paper Syndromic forms of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr* (2011) 170:295 – 308 DOI 10.1007/s00431-011-1396-7.
2. Immune deficiency foundation (IDF) <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies>
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143.
4. 衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組 兒童及青少年接種時程工作小組 免疫不全病人預防接種建議與指引 疫情報導 2013 年 第 29 卷 第 20 期
5. Robert M, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics, 20th edition*
6. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. *Primary immunodeficiency diseases: definition, diagnosis and management*. Berlin: Springer; 2nd ed. 2017
7. Immune Deficiency Foundation Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases 5th Edition
8. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-205.
9. 罕見遺傳疾病一點通 <http://web.tfrd.org.tw/>



以抗體缺損為主要表現
Predominantly Antibody Deficiencies

表九、診斷簡易流程圖



常見疾病總論：

無免疫球蛋白血症 (Agammaglobulinemia)

I. X-linked agammaglobulinemia(XLA, Bruton's agammaglobulinemia)

概論

1952年首例，因成熟 B cells 缺損，造成嚴重抗體缺損與反覆感染；通常在四至六個月大之後，嬰兒來自於母親的保護抗體降至最低點，但自身抗體生成不足以對抗外界感染時，即會出現症狀，*BTK* 突變佔了所有無免疫球蛋白血症的 85%，發生率約為 1/379,000。

定義 (無免疫球蛋白血症)

至少兩次以上抽血周邊血液 B 細胞 <2% (CD19、CD20)，且 T 細胞 (CD3、4、8) 正常，且符合下列條件：

1. 1歲前嬰兒 IgG<200mg/dL；1歲以上兒童 IgG<400mg/dL 或 IgG 正常但 IgA 與 IgM 低於正常值超過 2 個標準差。
2. 反覆感染起始於嬰幼兒時期或母系親屬有家族史。

病因

性聯遺傳，因 Xq22 上的 *BTK* gene 突變造成 Btk protein 缺乏或不正常，使 pre-B cell 上的 B 細胞受器因不能藉由 Btk protein 傳遞訊息而無法形成 immature B cell，B 細胞在骨髓中即發育中止，周邊血液無成熟 B 細胞，而無法產生後續的免疫球蛋白抵抗感染；以 missense mutation 最為常見；約 4 成有家族史，而 6 成為 de novo mutation。

以抗體缺損為主要表現

易感染病原

1. 化膿菌或莢膜菌（encapsulated），如肺炎鏈球菌、B型嗜血桿菌、葡萄球菌、綠膿桿菌等。
2. 病毒如腸病毒屬（echo virus, poliovirus），B肝與C肝病毒等
3. 其他寄生蟲、黴菌感染：亦可能感染如梨形鞭毛蟲下痢、鵝口瘡，*Pneumocystis jirovecii* 等，但較為少見。

症狀

1. 感染：常見年紀在四到六個月大到成年前的男童，反覆化膿菌感染（肺炎、鼻竇炎、中耳炎為最常見症狀），菌血症 / 敗血症，關節炎，腸病毒腦膜腦炎，慢性肝炎；可能有慢性肺病、肺源性心臟病（Cor pulmonale）、慢性鼻竇炎、中耳炎與聽力異常。
2. 自體免疫與發炎性疾病：近3成病人發生自體免疫問題如關節疼痛 / 關節炎、甲狀腺功能低下、發炎性腸炎等。

身體檢查

扁桃腺、脾臟、腺樣體、小腸中之 Peyer's patch、淋巴結等會不明顯；但也有可能大小正常；整體來說病童的生長曲線會較為遲滯及營養不良。

實驗室檢查

可能有中性球低下；另外會有廣泛的免疫球蛋白低下（IgG、IgA、IgM及IgE），血型抗體低下、接種疫苗後抗體產生低下（白喉、破傷風、Hib、肺炎鏈球菌等）；周邊血球以流式細胞儀檢查幾乎無B細胞（<2%）、西方墨點法檢測 Btk 蛋白表現量、以及基因檢查等，而女性帶因者可以由基因檢查而得知。

治療

首重為避免反覆感染之急性與慢性傷害

1. 免疫球蛋白定期輸注：確診後越早開始越好，可減少感染相關住院，減少併發症與死亡率，可使用 IVIg 或 SCIg，以維持病人 IgG 大於 700-800mg/dL 為目標，嚴重感染時可考慮給予更高劑量以維持更高的 IgG 值。
2. 預防性抗生素：可考慮給予如 amoxicillin/clavulanate，TMP/SMX；而在已經有支氣管擴張合併感染的病人，長期的 macrolides 治療能夠兼有抗菌與抗發炎的效果，以 azithromycin 較常使用。
3. 疫苗接種：去活化疫苗雖然預期效果不好，但仍可接種；而流感疫苗建議接種，施打 IVIg 期間，不可施打活性減毒疫苗。

II. 自體顯性或隱性遺傳之無免疫球蛋白血症

包括 *IGHM*、*CD79A*、*CD79B*、*CD179B*、*BLNK*、*LRRC8*、*PIK3R1*、*TCF3* 等基因變異造成；臨床表現、治療建議皆與 XLA 近似。

預後

一般來說，有固定輸注免疫球蛋白者、五歲前診斷並開始接受治療者，存活至 40 歲以上的比例相當高，且生活品質佳。

常見變異性免疫缺損症 (Common variable immunodeficiency: CVID)

概論

CVID 為一群疾病總稱，1971 年首次被提出，主要用以區別已知的抗體缺損，是最常見的原發性免疫缺損症，佔 3-5 成；原因牽涉多種免疫調節功能缺失，造成免疫球蛋白低下結果；大致上為 B 細胞無法分化或分化為漿細胞的過程有缺失，故漿細胞無法產生有效抗體，通常有反覆性肺部鼻竇細菌感染、自體免疫、肉芽腫、與癌症風險升高；於較大年紀兒童、甚至成人才發病，平均診斷會延遲約 5-8 年，僅約 3 成是在 10 歲之前被診斷，兒童期男性居多、成年則以女性較多，發生率在歐美與日本之研究中約 1/10,000- 1/100,000 不等。

定義

IgG 低下（至少低於年紀對應平均值的兩個標準差，至少兩次間隔三週以上測定，成人病患 95% 會 $< 450\text{mg/dL}$ ），且至少 1 種其他免疫球蛋白低下 (IgA 或 IgM)，與下列所有條件：

1. 免疫缺損起始症狀通常在兩歲以上（四歲之前確診要謹慎）。
2. 血型抗體力價測試或接種疫苗後無抗體產生能力或低下。
3. 排除其他造成免疫球蛋白低下之疾病。

病因

整體來說，B 細胞的總數正常也可能略少；而負責免疫球蛋白類型轉換之記憶性 B 細胞、漿細胞的比例則下降，somatic hypermutation 的減少，使對抗特定病原的 IgG 或 IgM 無產生或不足；另外，在骨髓中的 B 細胞上之受器也可發現有異常的 VDJ 重組、VH

置換的頻率下降，使自體反應性 B 細胞無法被移除，而造成自體免疫疾病的發生；若記憶性 B 細胞低於 0.4-0.55%，可預測脾臟腫大、自體免疫性血球低下、自體免疫疾病、與肉芽組織產生；T 細胞輔助 B 細胞產生抗體的能力也可能受影響，初始 CD4^+ T 細胞增生與啟動不能、產生細胞激素如 IL-2、IFN- γ 、IL-10 能力下降，發炎相關細胞激素如 IL-6 上升等。

易感染病原

1. 化膿菌 / 莢膜菌，如肺炎鏈球菌、B 型嗜血桿菌、葡萄球菌等，黴漿菌的感染較少。
2. 伺機性病毒與黴菌感染較少見，但 *Cryptosporidia*、PJP、帶狀皰疹等都會有案例報告；泌尿道感染時要考慮 *Ureaplasma urealyticum* 的可能。

臨床表現

1. 呼吸道：急慢性 / 反覆肺炎與所導致之慢性肺病、鼻竇炎、中耳炎與聽損、結膜炎；3/4 的病人診斷前有至少一次肺炎，高達 3 成的病人診斷時已有慢性肺病、支氣管擴張症，另外如有 HHV8 或不明原因造成之肉芽腫性淋巴浸潤間質性肺病 (GLILD)，也要高度懷疑有 CVID 診斷的可能，另外注意胸部 X 光易被誤認為類肉瘤或惡性疾病。
2. 腸胃道（約 9%）：*norovirus*、*Campylobacter jejuni*、沙門氏菌、梨形鞭毛蟲等腸胃炎與慢性腹瀉、脂肪痢、營養吸收不良；似發炎性腸炎 (IBD-like)，小腸絨毛扁平、蛋白質流失腸病變、小腸細菌過度生長、腸道淋巴瘤；發生年紀較小者，易發生脾腫大、IgM 低。

以抗體缺損為主要表現

3. 自體免疫疾病：約 1/4 的病人有，發生年紀通常較大，反覆感染機會低、IgA 較低，腸炎、脾腫大、自體免疫疾病與淋巴癌可能性較高，包括自體免疫溶血性貧血、ITP，類風濕性關節炎、惡性貧血、自體免疫性甲狀腺發炎、白斑等；臨床表現較類似免疫失調疾病。
4. 肉芽腫浸潤：約 8-22% 病人會發生，肺、淋巴結、脾臟為好發區域，非乾酪狀，與微生物無關。
5. 淋巴組織增生：約 20% 的病人會發生頸部、縱隔腔、腹部、脾臟腫大；組織切片為肉芽腫狀浸潤，或單純反應性淋巴組織增生。
6. 惡性疾病：發生率約 6-9%，常見為淋巴癌或實質腫瘤，其次為胃癌；在淋巴癌中以 non-Hodgkin's lymphoma 最為常見。
7. 其他：肺炎鏈球菌或黴漿菌造成化膿性關節炎；反覆性腦膜炎與敗血症。
8. 過敏疾病：發生率低，這與之後章節的選擇性 IgA 缺失 (selective IgA deficiency) 有高比例的過敏疾病有很大的差別。

身體檢查

皮膚肉芽腫、淋巴結腫、關節紅腫、及脾臟腫大等情形。

實驗室檢查

1. IgG、IgA、IgM level：85-94% 病人 IgG < 450mg/dL；IgM < 25-40mg/dL 皆有報告；IgA 通常非常低或測不到，歐美研究中 5-7 成皆 < 7-10mg/dL，有些病人起始以 selective IgA 表現，之後 IgG 逐漸下降至確診；僅 21% 病人以全免疫球蛋白低下表現。

2. 以流式細胞儀測定淋巴球分群
 - T 細胞 /NK 細胞數目：大都正常，T 細胞的功能可能部分受到影響。
 - B 細胞數目：大部分正常，但功能異常。
3. 基因檢測：可偵測到少部分有基因異常。包括 *CD81*、*TNFRSF13B*、*TNFRSF13C*、*TWEAK*、*MOGS*、*TTC37*、*IRFBP2*、*CD19*、*CD20*、*CD21*、*TRNT1*、*NFKB1*、*NFKB2*、*IKZF1*、*ATP6AP1*、*ICOS* 等。
4. 需排除其他可能後天造成抗體缺損的問題：慢性藥物使用如類固醇、抗癲癇藥物、rituximab；惡性疾病如慢性淋巴性白血病、淋巴瘤；腎病症候群、蛋白質流失腸病變、先天淋巴管擴張等。

治療

1. 免疫球蛋白定期輸注：請參照第 13 頁。
2. 疫苗接種：請參照第 14 頁。
3. 預防性抗生素。
4. 類固醇：
 - 在自體免疫血球低下者，可用 prednisolone 1-2mg/kg/day，但 IVIg 可考慮給予較高劑量，對傳統治療無反應之 AIHA 與 ITP 可考慮 rituximab 的治療。
 - 肉芽腫疾病：無定論，但應給予更低劑量避免類固醇長期使用之副作用。
 - 腸病變：如發炎性腸病變治療。
5. 慢性鼻竇炎合併鼻息肉：應考慮手術切除息肉。
6. 間質性肺病：至少每年追蹤一次肺功能。

以抗體缺損為主要表現

預後

自從有免疫球蛋白後，CVID 病人 20 年的存活率由 30% 大為提升至 65%，癌症是重要的存活危險因子，在長期追蹤中，應注意併發癌症的可能性。

選擇性免疫球蛋白 A 缺損 (selective IgA deficiency)

概論

最常見的原發性抗體缺損疾病，可能有反覆感染、自體免疫疾病與過敏疾病；亞洲發生率較低，約 1/1,600- 1/19,000。

定義

四歲以上，血中 IgA<7mg/dl，且其他免疫球蛋白如 IgM、IgG 皆正常，並排除其他免疫缺損疾病方可診斷。

病因

血液中有單體 IgA，唾液、乳汁、淚液、腸道呼吸道黏膜中之雙體分泌型 IgA 可直接包裹病原避免其吸附上皮細胞、中和病原毒素，減輕發炎反應與後續造成自體免疫的可能。分子病理機轉未知，可能來自於 B 細胞的功能缺損，與 B 和 T 細胞之間的互動出了問題而導致；大部分無嚴重感染，可能來自 IgM 代償性補足 IgA 抗感染能力；病人的 B 細胞雖可表現 IgA 但無法進一步發育；亦可能因缺乏某些細胞激素使 B 細胞無法分化為產生 IgA 的漿細胞，分泌 IgA 之漿細胞無法長時間存活，以及免疫球蛋白同型轉換出了問題等所致。

基因

有家族群聚傾向，病人一等親有 50 倍的機率發生，雙胞胎發生率高於正常族群，為 4-5%；染色體異常如單染色體 4p 症、Trisomy 8、Trisomy 10p、10q 與 4p 轉位、17p11.2 缺失、18q 症候群、Trisomy 21 等皆被報告過合併此症，IgA 缺損症可能是較為複雜、或牽涉多重基因之缺損。

易感染病原

化膿菌或莢膜菌，如肺炎鏈球菌、B 型嗜血桿菌（最常見）、*Moraxella catarrhalis* 等，其他則較為少見。

臨床表現

孩童以嚴重感染與過敏疾病表現；成人以輕微感染與自體免疫疾病表現。

1. 反覆感染：與 CVID 相仿；但整體而言，多為呼吸道感染且輕微許多，反覆中耳炎不常見。
2. 過敏疾病：常見，甚至可能是唯一症狀，發生率為 25-50%，常見有過敏性結膜炎、過敏性鼻炎、蕁麻疹、過敏性濕疹、食物過敏與氣喘；IgE 通常升高；原因可能與分泌型 IgA 在呼吸與腸胃道黏膜扮演第一線阻隔過敏原的角色有關；另外 IgA 缺損症病人血中會有抗 IgA 之 IgG 或 IgE 抗體，在接受可能含少量 IgA 血液製品時，需注意有可能會發生過敏性休克。
3. 自體免疫疾病：發生率從 5-30% 不等。
4. 發炎性腸炎：發生率較正常族群高，應注意相關症狀以診斷；Celiac disease 比例最高佔 2-3%，為正常族群 10-15 倍。
5. 惡性疾病：少數，有較高胃癌、B 細胞淋巴瘤的可能，以成人病患較為常見。

以抗體缺損為主要表現

實驗室檢查

除前述可測定血中 IgA 值之外，需與 CVID 做鑑別診斷。

治療

無標準治療，須避免使用可能含 IgA 血液製品時可能的過敏反應（全血、紅血球濃厚液、血小板製劑、新鮮冷凍血漿、冷凍沈澱品、顆粒球、免疫球蛋白等）。

預後

多數預後良好，但少數會在數年後進展為 CVID，至少 4-6 個月追蹤評估一次。

免疫球蛋白 G 次分類缺損症 (IgG subclass deficiency)

概論

IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄ 一個或一個以上缺損，IgG 總量正常，IgM 正常，可能合併 IgA 異常；發生率約 2%，反覆感染的原因仍不明；兒童以男性常見，女性在 16 歲後佔較高比例。

定義

反覆感染且符合以下所有條件：

1. 正常 IgG、IgA、IgM（若有 IgA 低下則另外符合 IgA with IgG subclass deficiency）。
2. 至少兩次抽血有一種以上的 IgG subclass 低於標準值之兩個標準差以下。

3. 對疫苗注射後產生抗體反應正常。
4. 排除 T 細胞缺損問題。

病因

目前病因尚不明確。

易感染病原

莢膜菌。

臨床表現

1. IgG₁ 缺乏：因 IgG₁ 佔 IgG 比例最高（66%），故 IgG₁ 缺乏者，可能有明顯 IgG 低下，注意若合併 IgG 的低下、與 IgA 或 IgM 之低下，要考慮 CVID；80% 會有反覆鼻竇 / 肺部的細菌感染，20% 有氣喘；五歲以下的兒童有 IgG₁ 缺乏要考慮嬰兒期暫時性低免疫球蛋白血症（THI）。
2. IgG₂ 缺乏：多見於反覆感染兒童；可單獨發生或合併 IgG₄ 或 IgA 缺乏；因 IgG₂ 主要對抗多醣體莢膜菌如肺炎鏈球菌，B 型嗜血桿菌，以及腦膜炎雙球菌，故有較高機率得到上述病原造成嚴重之肺炎、鼻竇炎、中耳炎，菌血症；注意即使是正常兒童，到 5 歲時才會達到成人血中值的一半，故本來就會比成人易得到這樣的感染。而 IgG₂ 缺乏的病人也有較高機會發生自體免疫疾病，包括全身性紅斑性狼瘡、第一型糖尿病、原發性修格蘭氏症，自體免疫血球低下，血管炎（尤其是 IgA 相關如 HSP），較其他型別缺乏易合併有 IgA 或後續為 CVID 的可能。

以抗體缺損為主要表現

3. IgG₃ 缺乏：成人較常見，常與 IgG₁ 缺乏合併發生，因 IgG₃ 主要對抗 *Moraxella catarrhalis* 與 *Streptococcus pyogenes* 之 M component，故缺乏者較易有此病原之鼻竇肺部反覆感染；氣喘、慢性氣管炎、腸胃感染、腦膜炎機會也升高。
4. IgG₄ 缺乏：比例最高，多無症狀，常與其他病症如唐氏症、過敏性腸炎、生長激素缺乏、共濟失調微血管擴張症候群，以及慢性皮膚黏膜念珠菌感染等同時發生。

身體檢查

較無特異性之現象，視其合併疾病而定。

實驗室檢查

IgG、IgA、IgM、IgE、IgG subclass 多醣體疫苗注射後抗體產生能力，補體功能。

治療

無症狀者不需治療；對多醣體疫苗抗體產生效果差者，予蛋白接合型疫苗接種增強抗體產生反應；處理過敏疾病、反覆感染者（4-6次/年）予口服預防抗生素，使用抗生素仍反覆感染者可考慮予免疫球蛋白輸注。

預後

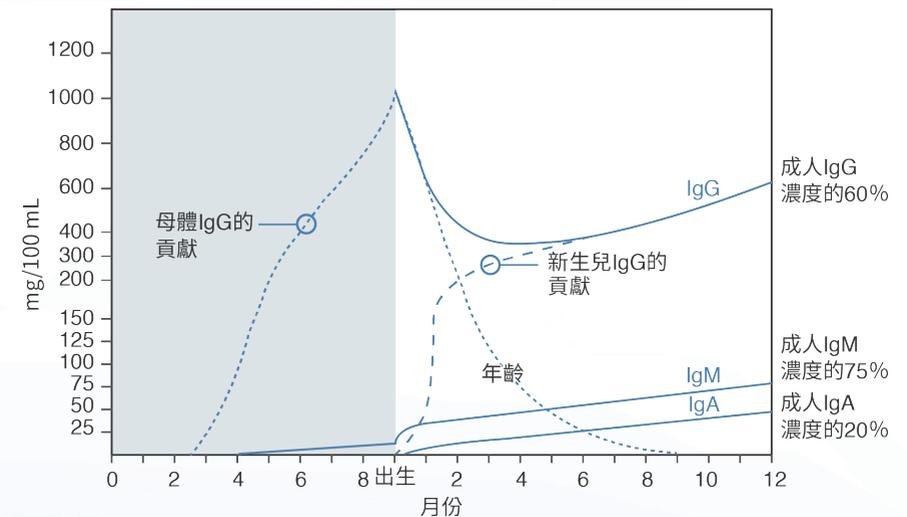
6歲前多會回復正常，多為年紀小、IgG₂ 缺乏且合併 IgA 缺乏、對多醣體疫苗反應不佳者；6歲後仍缺乏、數值完全缺乏、疫苗接種產生抗體能力極差、有慢性肺病與持續有症狀者有較高風險進展為 CVID，需每 6-12 個月追蹤。

嬰兒期暫時性低免疫球蛋白血症 (Transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI)

概論

一歲前因自身製造 IgG 的能力較慢，故母體之 IgG 於 3-6 個月大時消耗完後，無法有效對抗病原造成臨床上之感染（圖十），多隨年紀改善，故至一定年齡且排除其他免疫缺損時方可確診，發生率約 0.6-10/10,000，男嬰比例較高，因是回溯性診斷，在確診前應注意其他診斷可能。

圖十、嬰兒免疫球蛋白的濃度變化



定義

三歲前至少兩次測定 IgG 值低於年紀對應之標準值，且符合下列兩條件：

1. 排除其他造成 IgG 低下之病症。
2. 在滿四歲後 IgG 回復正常。

以抗體缺損為主要表現

病因

目前尚無定論。

易感染病原

呼吸道常見細菌感染。

症狀

有些是偶然發現、可以完全沒有症狀。

1. 反覆呼吸道感染（50%）：上呼吸道、中耳炎、支氣管炎等較常見，嚴重感染少見。
2. 過敏疾病：常見，有 IgE 升高與食物過敏 / 耐受不良、明顯或嚴重之異位性皮膚炎、多隨免疫球蛋白回復正常而改善。
3. 其他：輕微中性球、血小板低下、自體免疫問題，極少見；生長發育不受影響。

身體檢查

皮膚可能會有濕疹的情形，分佈位置類似異位性皮膚炎或更為廣泛。

實驗室檢查

至少一年檢查一次血中 IgG、IgA、IgM、IgE 直至正常；頻繁感染時可檢查 B 細胞與 T 細胞分型排除其他疾病、或預測是否有朝向 selective IgA、CVID 等情況進行。

治療

頻繁感染的病童，可考慮預防性抗生素、甚至免疫球蛋白輸注，可大幅改善皮膚狀況與頻繁感染；若追蹤 IgG 皆正常亦無明顯感染，應停止輸注。疫苗注射無禁忌。

預後

若無進展或符合其他免疫缺損疾病，預後十分良好。

以抗體缺損為主要表現

▪ 參考文獻

1. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. *Primary immunodeficiency diseases: definition, diagnosis and management*. Berlin: Springer; 2nd edition 2017
2. Hans D. Ochs, C. I. Edward Smith, Jennifer M, Puck. *Primary Immunodeficiency Diseases a Molecular and Genetic Approach*. Oxford; 3rd edition 2014
3. Kenneth Murphy, Casey Weaver. *Janeway's immunobiology*. New York, NY, USA : Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 9th edition 2017
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. *The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies*. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143.
5. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. *Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency*. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-1205.e1-78.
6. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. *International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jan-Feb;4(1):38-59.
7. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, et al. *Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management*. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):3-12.
8. Rebecca HB. *Diagnostic & clinical care guidelines for primary immunodeficiency diseases*. Immune Deficiency Foundation. 3rd edition 2015
9. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, et al. *Prevention of infections during primary immunodeficiency*. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 15;59(10):1462-1470.
10. Lee WI, Huang JL, Chen CC, et al. *Identifying Mutations of the Tetratricopeptide Repeat Domain 37 (TTC37) Gene in Infants With Intractable Diarrhea and a Comparison of Asian and Non-Asian Phenotype and Genotype: A Global Case-report Study of a Well-Defined Syndrome With Immunodeficiency*. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2918.
11. Lin JL, Lee WI, Huang JL, et al. *Immunologic assessment and KMT2D mutation detection in Kabuki syndrome*. *Clin Genet*. 2015 Sep;88(3):255-260.
12. Lien R, Lin Y-F, Lai M-W, et al. *Novel Mutations of the Tetratricopeptide Repeat Domain 7A Gene and Phenotype/Genotype Comparison*. *Front Immunol*. 2017 Sep 7;8:1066.



吞噬細胞免疫缺損

Congenital Defects of Phagocyte Number or Function

吞噬細胞免疫缺損

吞噬細胞的缺陷表徵通常在嬰兒期或幼兒期出現以下症狀：

1. 慢性肉芽腫疾病 (CGD)：皮膚膿瘍、化膿性淋巴腺炎、骨髓炎、肝膿瘍、肺部麴菌症。
2. Chediak - Higashi 症候群：牙齦發炎、口腔潰瘍、不明原因的發燒、不適及倦怠、及白化症。

實驗室檢驗

吞噬細胞的缺陷是由於細胞數量不足、細胞無法進入感染區域，或無法正常殺死攝入的細菌或黴菌。

1. 全血球計數及鑑別計數，確認吞噬細胞（中性球）是否具有正常數量。在週期性中性球減少的情況下，必須重複檢測（絕對中性球計數 ANC）（例如每週 2 次，持續 1 個月）。
2. 檢測白血球表面的 CD11/CD18 表現量。
3. 應進行呼吸爆發測定分析，以確認吞噬細胞是否能產生殺死細菌和黴菌所需的氧活性分子。

處置、預防、併發症及長期監測

吞噬細胞缺陷的治療，須積極預防復發感染並降低感染的發病率及死亡率。

預防性治療的抗生素包括 TMP/SMX，若患者對其過敏，則改用 cephalexin，另外也常對 CGD 患者施用預防性的抗黴菌藥物。

感染易感性具有差異，以性聯遺傳類型患者的感染較為頻繁。一般而言，CGD 患者應定期檢查血紅素濃度、血球容積比、ESR（紅血球沉降速率）及 CRP（C 反應蛋白），並接受胸部影像檢查。如果出現發燒、不適或健康狀態改變，患者需要立即接受評估。CGD 患者具有正常的 T 細胞及 B 細胞功能。IFN- γ 已用於預防 CGD 感染，雖然文獻已提出部分臨床效益（例如，減少嚴重感染的發生率），但此治療不會改變吞噬細胞功能的體外檢驗值。

遺傳諮詢

目前已瞭解大多數吞噬細胞免疫缺陷的遺傳機制，數種不同基因的突變可能是造成臨床表現相似的主因。最常見的形式是性聯遺傳，其他形式則是體染色體隱性遺傳。詳細的家族病史非常重要。基因檢測對於確認致病基因十分關鍵，可以評估臨床預後，並確認家族遺傳的模式。

吞噬細胞免疫缺損

表十一、先天性吞噬細胞數量或功能缺陷 a：中性球低下

症候群相關	與症候群無關
Shwachman-Diamond syndrome. SBDS . AR . DNAJC21 . AR . 全血球減少、外分泌腺功能不全、軟骨發育不全	Elastase deficiency (SCN1). ELANE . AD . 對骨髓發育不良症候群(MDS)/白血病具易感性。嚴重先天性中性球減少或週期中性球減少(每週進行兩次全血球計數(CBC)檢查/4週)
G6PC3 deficiency (SCN4). G6PC3 . AR . 結構性心臟缺陷、泌尿生殖系統異常、內耳失聰、軀幹及四肢的靜脈血管擴張、受影響的功能:骨髓分化、趨化作用、O ₂ 生成	HAX1 deficiency (Kostmann Disease) (SCN3). HAX1 . AR . 兩種HAX1異構物皆出現缺陷的患者具認知及神經異常,對MDS/白血病具易感性
Glycogen storage disease type 1b. G6PT1 . AR . 空腹低血糖、乳酸血症、高血脂、肝腫大	GFI 1 deficiency (SCN2). GFI1 . AD . B/T 淋巴球減少症
Cohen syndrome. COH1 . AR . 畸形、智能發展遲緩、肥胖、失聰	X-linked neutropenia/ myelodysplasia WAS GOF. WAS . 骨髓成熟中止、單核球減少症、各種淋巴異常。
Barth Syndrome (3-Methylglutaconic aciduria type II). TAZ . XL . 心肌病變、肌肉病變、生長遲緩	G-CSF receptor deficiency. CSF3R . AR . 壓力性顆粒球生成受影響
Clericuzio syndrome (Poikiloderma with neutropenia), C16ORF57(USB1) . 視網膜病變、發展遲緩、臉部畸形、皮膚異色症	Neutropenia with combined immune deficiency. MKL1 . AR . 輕度血小板減少, 淋巴球減少症
VPS45 deficiency (SCN5), VPS45 , AR . 骨髓外造血、骨髓纖維化、腎腫大	
P14/LAMTOR2 deficiency. LAMTOR2 . AR . 局部白化症、生長障礙。低伽瑪球蛋白血症、降低CD8細胞毒性	
JAGN1 deficiency. JAGN1 . AR . 骨質缺乏症:骨髓成熟中止	
3-Methylglutaconic aciduria. CLPB . AR . 認知神經發展障礙、小頭症、低血糖、肌張力低下、運動失調、癲癇發作、白內障、胎兒宮內發育遲緩	
SMARCD2 deficiency. SMARCD2 . AR . 發育障礙、骨骼缺陷、骨髓造血不良	
WDR1 deficiency. WDR1 . AR . 傷口癒合不佳、嚴重口腔炎、中性球核突出、輕度中性球減少	
HYOU1 deficiency. HYOU1 . AR . 低血糖、發炎併發症	

表十二、先天性吞噬細胞缺陷 b：功能缺陷

症候群相關	與症候群無關：DHR檢測
纖維性囊腫 CFTR , AR 胰臟功能不全、呼吸道感染、汗液氯化物濃度增加	正常
Papillon-Lefevre CTSC 牙周炎、掌蹠角化症	GATA2 缺乏 (MonoMac 症候群) GATA2 、 AD 對分枝桿菌、乳突瘤病毒、組織漿菌症、淋巴水腫具有易感性。肺泡蛋白沉積、骨髓增生異常/AML/CMML。單核球減少症。NK細胞數量偏低
Localized juvenile periodontitis FPR1 牙周炎	
β-Actin ACTB	特定顆粒球缺乏症 C/EBPE 雙葉核
白血球粘黏分子缺乏症 LAD I ITGB2 臍帶炎相關的臍帶延遲分離、沒有膿液形成、沒有發炎反應。牙周炎導致牙齒提早脫落。CD18缺乏(CMF)疾病的嚴重度與CD18的缺乏程度有關。	肺泡蛋白沉積 CSF2R 、 AR 、 GSF2RB 、 XL 肺泡巨噬細胞及GM-CSF訊息傳遞異常
LAD II SLC35C1 極為罕見。復發感染併重度生長遲緩及智能障礙, 臉部畸形(鼻樑凹陷) 重度牙周炎、孟買血型、感染很少危及生命、患者可能活到成年期。	異常
LAD III FERMT3 嚴重的細菌感染及凝血功能異常; 骨質疏鬆(嚴重的案例), 血小板聚集測定分析。	CGD XL CGD CYBB (gp91 ^{phox})、 AR NCF1 (p47 ^{phox})、 CYBA (p22 ^{phox})、 NCF4 (p40 ^{phox}) NCF2 (p67 ^{phox}) 早期發生嚴重及復發性感染, (肺臟, 淋巴結、皮膚、肝臟、脾臟、骨髓、腦及肝膿瘍; 常為過氧化氫酶陽性細菌感染
	Rtt 2 缺乏 RAC2 傷口癒合不佳、屬於LAD 表型
	G6PD 缺乏類型I G6PD 感染

慢性肉芽腫疾病 (Chronic Granulomatous Disease, CGD)

CGD 由於吞噬細胞無法產生氧活性分子，導致易受到能夠產生過氧化氫酶的細菌及黴菌感染，包括金黃色葡萄球菌、沙門桿菌、*Klebsiella*、*Aerobacter*、*Burkholderia cepacia complex*、*Serratia marcescens*、*Nocardia*、*Aspergillus* 及 *C. albicans*，而病人的其他免疫系統大部分具有正常功能。

患有 CGD 的兒童在出生時通常十分健康，嬰兒期最常見的 CGD 感染，是由 *Serratia marcescens* 造成皮膚或骨骼的感染。肉芽腫膿瘍發生於肺部（75%）、淋巴結（50%）、皮膚（40%）、肝臟（25%）、骨骼（25%）。約 20% 的患者可能發生敗血症，膿瘍可能會破裂及流膿，造成癒合延遲並殘留疤痕。淋巴結感染、肺膿瘍、肝膿瘍等需要引流或手術併用抗生素和類固醇治療。類固醇能減緩發炎反應，讓抗生素具有更佳的療效。骨髓炎可能侵犯四肢及脊椎，特別是肺部的黴菌感染可能擴散至脊椎。

CGD 患者的感染經由早期診斷及治療，病情可獲得極大的改善。最難處理的問題是腸道疾患，腸道中出現發炎反應，無法確知為何種特定感染所致，可能會誤診為克隆氏症（Crohn's disease），也可能發生於膀胱或輸尿管，導致排尿困難。可用抗生素、類固醇、其他免疫抑制藥物控制。

診斷

CGD 有五種不同的遺傳類型，最常見的類型稱為性聯遺傳，其他四種為體染色體隱性遺傳。

CGD 的嚴重度部分決定於基因中的特定突變，通常在兒童時期開始發生感染，進而確定診斷。某些 CGD 的患者可能到青春期末期或成年期才出現感染。

常用的 CGD 檢查是使用 NBT (nitroblue tetrazolium)、dichlorodihydrofluorescein diacetate 或 dihydrorhodamine，測量吞噬細胞的氧活性分子。後兩者是吞噬細胞受刺激後生成的氧活性分子，將染劑氧化成綠色的螢光分子，透過流式細胞儀測量螢光強度，獲得客觀且量化的數值。若確診了 CGD，利用檢測 NADPH 氧化酶複合物（gp91phox、p22phox、p47phox、p67phox、p40phox）組成基因中的基因突變，為最終確認 CGD 遺傳子類型的方式。

治療

早期診斷感染，並及時積極使用適當的抗生素，是治療 CGD 感染的最佳方法。所有 CGD 患者都建議接受抗生素預防性治療，包括 TMP/SMX、itraconazole。注射 IFN- γ 對某些基因突變病患有效果，可減少感染發生率，感染時病情可能較輕微。造血幹細胞移植是治療選項之一，基因治療則是發展中的治療，CGD 患者的預後良好。

吞噬細胞免疫缺損

白血球黏著分子缺損 (Leukocyte Adhesion Deficiencies, LAD)

中性球必須能夠離開血管進入組織，才能清除入侵的病菌。白血球黏著分子缺損 I 型 (LAD-I) 是白血球黏著分子缺損最常見的原因，*CD18* 基因發生突變所致。白血球黏著分子缺損 II 型 (LAD-II) 是因 fucose (岩藻糖) 附著至蛋白質上的酶發生突變，這類患者可以食用大量岩藻糖來治療。白血球黏著分子缺損 III 型 (LAD-III) 是 *FERMT3* 基因發生突變，會導致中性球移行功能障礙。

患者若患有蜂窩性組織炎、膿瘍、細菌、黴菌性呼吸道感染，以及白血球計數顯著增加，應懷疑是否罹患 LAD。在出生四到八週，若臍部沒有明顯的臍帶分離，就可以考慮進行 LAD-I 的評估。部分中度的 LAD-I，具有較緩和的病程，患者出現傷口癒合不良及重度牙周炎，其他化膿性感染的嚴重度不如典型疾病，患者可能到幼年以後才得到診斷。

LAD-II 患者主要會有肺部感染及慢性重度牙周炎，會出現特殊的臉部表徵、生長發育遲緩及智能發展遲緩。臉部的特徵包括：眼瞼浮腫、短頭畸形、鼻尖較寬、上唇較長、下唇外翻、髮線過低、短翼狀頸，生長減緩及認知功能受損十分顯著。

LAD-III 患者除了感染之外，會出現血小板聚集功能障礙，導致出血併發症，包括新生兒腦出血及類似於血小板無力症 (Glanzmann thrombasthenia) 患者的出血性體質。

診斷

全血球分類計數是 LAD 的最佳初始篩選檢測。即使沒有出現感染，中性球計數值也會超過正常值。若發生細菌感染，中性球計數值可能增加至 $100,000 /\text{mm}^3$ 。LAD-I 可使用流式細胞分析，測量中性球或單核球表面的 *CD18* 來診斷。嚴重的患者，細胞表面的 *CD18* 表現量，只有 1% 以下；較輕微變異型的患者，細胞表面的 *CD18* 表現量為 1% 至 30% (正常表現量)。骨髓細胞缺乏 sialyl Lewis-X/ *CD15s* 為 LAD-II 的診斷條件。LAD-III 的臨床表現與 LAD-I 類似，但 LAD-III 的 *CD18* 及 *CD15* 的表現皆正常。診斷為整合素 (integrin) 功能受損，對 *FERMT3* 突變進行基因分析。

治療

LAD-I/II 的治療應同時採行積極預防及感染處置。口服岩藻糖補充劑可以改善 LAD-II 的病程，使少數 LAD-II 患者的中性球計數恢復正常，降低感染率並改善病人的認知與動作能力。LAD-II 患者隨著年齡的增長，感染併發症逐漸減少，而出現較多的代謝併發症。

造血幹細胞移植對於 LAD-I 及 LAD-III 具有療效，應儘早考慮進行。對於完全的 LAD-I 患者而言，應在疾病初期即考慮進行。

遺傳型易感染分枝桿菌疾病 (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease, MSMD)

臨床表現包括

1. 發燒、不適、倦怠、體重減輕或生長遲緩；

吞噬細胞免疫缺損

2. 皮膚丘疹（腫塊）、結節（較深的腫塊）或潰瘍；
3. 淋巴結腫大（淋巴腺炎）；
4. 肺部感染（肺炎、膿瘍或結節）；
5. 肝臟及 / 或脾臟腫大；
6. 骨骼感染（骨髓炎）；
7. 呼吸道或胃腸道的機械性阻塞；也會出現營養吸收不良及腹瀉的症狀。

患者若有非結核分枝桿菌感染（如 *Mycobacterium avium complex*、*Mycobacterium abscessus* 或 BCG (*Mycobacterium Bovis*)）、任何形式的瀰漫性分枝桿菌疾病（侵犯不同器官或系統）、侵襲性沙門桿菌患者或其他黴菌感染的患者（如 histoplasmosis 或 coccidioidomycosis）或反覆疱疹科病毒感染（CMV、HSV、水痘病毒），具有正常的抗體和細胞免疫篩檢結果，應考慮是否為 MSMD，進行遺傳缺陷檢測，以及相關的自體抗體檢測。

診斷

IFN- γ /IL12 訊息傳遞路徑中的缺陷，是造成 MSMD 的主因。是由 IFN- γ receptor 1 and 2 (*IFNGR1/2*), the IL-12 p40 subunit, the IL-12 receptor β 1 chain (also a component of the IL-23 receptor), *STAT1*, *ISG15* (*ISG15* ubiquitin-like modifier), and the IFN- γ response factor interferon regulatory factor 8 (*IRF8*) 等的基因突變所致。

血中 IFN- γ 濃度明顯增 (>80 pg/mL)，可做為篩檢方式，進一步評估 *IFNGR1/2* 等基因缺陷（見 p140）。若成人才出現 MSMD 的臨床表徵，也應評估其抗 IFN- γ 或 IL-12 的自體抗體，需要進行基因檢測確診。

治療

MSMD 患者的分枝桿菌症治療通常包括：

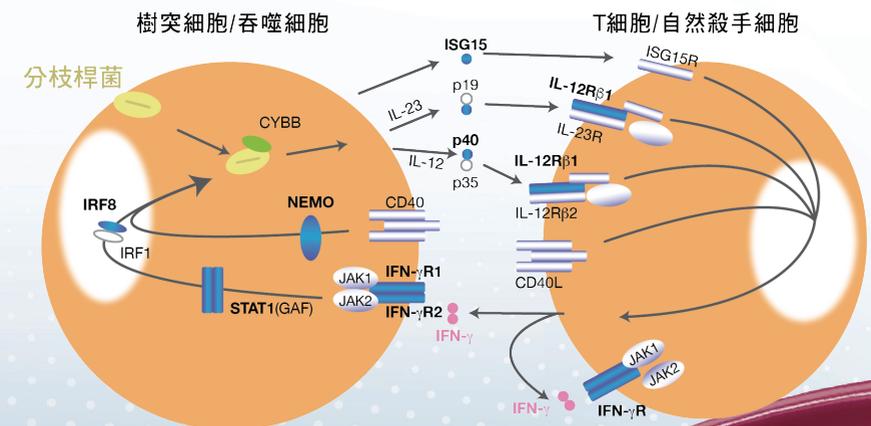
1. 積極的多種抗結核菌藥物是治療的基本原則。
2. IFN- γ 補充治療對於某些 MSMD 患者（例如：部分 IFN- γ 受器缺乏、IL-12 receptor β 1 缺乏、IL-12 p40 缺乏）可能有效，但是對完全 IFN- γ 受器缺乏的患者是無效的。
3. 完全 IFN- γ 受器缺乏和完全 *STAT1* 缺乏的患者有極高的風險在嬰兒時期死亡，因此需要接受造血幹細胞移植。

影像學檢查及白血球、ESR、CRP 對於定期監測治療反應十分重要。

遺傳諮詢

MSMD 相關的遺傳缺陷，可以是性聯遺傳（例如 NEMO 缺陷），體染色體隱性遺傳 (AR)（例如 IFN- γ R1、IFN- γ R2、IL-12p40、IKK β 、IRF8、ISG15、*STAT1*、IL-12 R β 1）或體染色體顯性遺傳 (AD)（例如 IFN- γ R1、IFN- γ R2、*STAT1*、IRF8、I κ B α 、GATA2）。詳細的家族病史對於確認遺傳模式很重要，但並非每個攜帶與 MSMD 相關突變的個體都會表現疾病。

圖十三、遺傳型易感染分枝桿菌疾病的致病機轉



表十四、遺傳型易感染分枝桿菌疾病 (MSMD)

中度表現型	重度表現型
<p>沙門桿菌易感性</p> <p>IL-12 and IL-23 receptor β1 chain deficiency IL12RB1. AR</p> <p>IL-12p40 (IL-12 and IL-23) def. IL12B. AR</p> <p>STAT1 LOF STAT1 (AD)</p> <p>Partial IFNγR1 IFNGR1. AR</p> <p>Partial IFNγR2 IFNGR2. AR</p> <p>AD IFNGR1. IFNGR1 AD</p> <p>分枝桿菌骨髓炎</p> <p>Tyk2 缺乏症 TYK2, AR</p> <p>病毒易感性，可能是IgE上升，多種細胞 激素訊息傳遞缺陷</p>	<p>完全IFNGR1缺乏症和IFNGR2缺乏症 IFNGR1、IFNGR2，AR</p> <p>嚴重瀰漫性卡介苗和環境分枝桿菌感染(軟組織、骨髓、肺臟、皮膚、骨骼、淋巴結)</p> <p>沙門桿菌屬、單核細胞增多性李斯特菌、 病毒感染</p>
<p>ISG15 缺乏症 ISG15, AR</p> <p>腦部鈣化，IFNγ製造缺陷</p> <p>巨噬細胞gp91 phox 缺乏症CYBB, XL</p> <p>IRF8 缺乏症IRF8 AD</p> <p>IRF8 缺乏症IRF8 AR</p> <p>多種傳染源，骨髓增生</p> <p>RORc 缺乏症RORC AR</p> <p>念珠菌易感性，IFNγ製造缺陷，IL17A/F生 成的Tc完全缺乏</p> <p>JAK1 (LOF) JAK1 AR</p> <p>病毒易感性，尿道上皮癌，IFNγ製造</p>	

參考文獻

1. Lin SJ, Huang YF, Chen JY, et al. Molecular quality control machinery contributes to the leukocyte NADPH oxidase deficiency in chronic granulomatous disease. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Apr 24;1586(3):275-286.
2. Yen CL, Liao YC, Chen RF, et al. Targeted Delivery of Curcumin Rescues Endoplasmic Reticulum-Retained Mutant NOX2 Protein and Avoids Leukocyte Apoptosis. *J Immunol*. 2019 Jun 15;202(12):3394-3403.
3. Jaing TH, Lee WI, Cheng PJ, et al. Successful unrelated donor cord blood transplantation for chronic granulomatous disease. *Int J Hematol*. 2010 May;91(4):670-672.
4. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PID). *J Formos Med Assoc*. 2011 Dec;110(12):750-758.
5. Wang LH, Yen CL, Chang TC, et al. Impact of molecular diagnosis on treating Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012 Dec;45(6):411-417.
6. Zhang K, Filipovich AH, Johnson J, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial. 2006 Mar 22 [Updated 2013 Jan 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1444/>
7. Immune Deficiency Foundation Diagnostic & Clinical Care guidelines for Primary immunodeficiency diseases 2015
8. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan; 38(1):129-143
9. Immune Deficiency Foundation Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases 5th Edition
10. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al., Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-1205.e1-78.



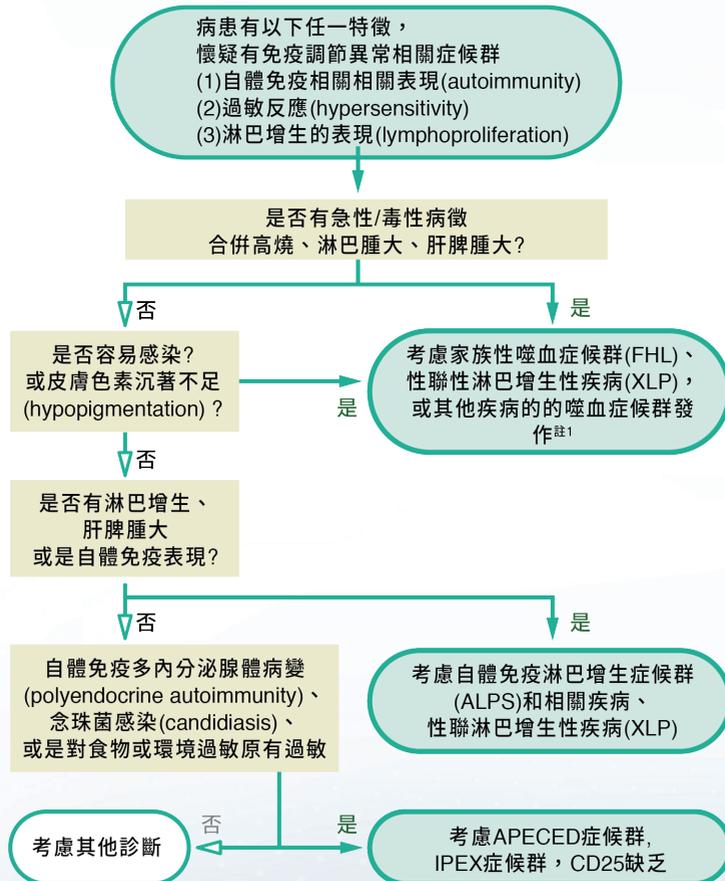
免疫調節異常相關疾病

Diseases of Immune Dysregulation

免疫調節異常相關疾病

在此章節將介紹一系列和免疫調節異常有關的疾病。臨床上若病人懷疑有先天免疫缺損並且表現以下三項中任一特徵：自體免疫疾病、過敏反應或淋巴增生，則需要懷疑此病人可能有免疫調節異常的相關疾病，再依不同的疾病表徵，進行分類和鑑別診斷（見圖十五），再輔以實驗室及基因學檢查做進一步的診斷。

圖十五、根據臨床表現鑑別診斷流程圖



*註 1: Chediack Higashi syndrome, Griscelli syndrome, Hermansky-Pudlak syndrome
Reference: Bonilla, F.A., et al., Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol, 2015. 136(5): p. 1186-205 e1-78

噬血症候群相關疾病：家族性噬血症候群 Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes (FHL syndromes) 和 性聯淋巴增生性疾病 (X-linked lymphoproliferative disease)

疾病簡介

噬血症候群 (hemophagocytic syndrome, HS) 起因於病患體內淋巴球、組織球及自然殺手細胞異常活化增生，釋放出大量細胞激素，並吞噬正常血球、侵犯多處器官，病人可能出現持續發燒、肝炎合併肝脾腫大、淋巴增生、血球低下或是中樞神經症狀，其嚴重者有致命的危險。

家族性噬血症候群 Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes (FHL syndromes)

家族性噬血症候群，又稱為原發性噬血症候群，為一體染色體隱性遺傳疾病。典型的病人多在兩歲前發病出現噬血症候群，常因病毒感染而造成發病。

性聯淋巴增生性疾病 (X-linked lymphoproliferative disease, XLP)

XLP 為 X 染色體性聯隱性遺傳，根據不同的突變基因可分成 XLP type 1 (XLP1) 和 XLP type 2 (XLP2)，XLP1 是 SH2D1A 基因突變，而 XLP2 的病人則帶有 XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) 基因的突變。超過一半的病患在 EBV 感染後，演變成猛爆性感染性單核球血症 (fulminant infectious mononucleosis)，繼而出現噬血症候

群，但也有部分的病人即使沒有 EBV 感染也會發病。約兩到三成的病人有異常 γ - 球蛋白血症 (dysgammaglobulinemia)；XLP1 的病人中，約有三成病患會出現淋巴瘤 (lymphoma)。病患的年紀可以從小自五個月大，大到成人時期才發病。

診斷方式

能夠早期診斷噬血症候群，對之後的治療及預後都有影響，但對臨床醫師仍是一大挑戰。根據目前 2004-HLH 診斷及治療準則，在下表中八個臨床症狀或檢查項目中符合五項即可診斷為噬血症候群：

表十六、噬血症候群的診斷標準

1. 持續發燒 (Prolonged fever)
2. 脾臟腫大 (Splenomegaly)
3. 血球低下 (Cytopenia)：白血球、紅血球、血小板三項中至少有兩項低下
4. 高三酸甘油酯血症 (Hypertriglyceridemia)：血中三酸甘油酯超過 3mmol/L 或 265mg/dL 或 低纖維蛋白原血症 (Hypofibrinogenemia)：血中 fibrinogen 小於 1.5g/L
5. 血中儲鐵蛋白 Ferritin 大於 500 μ g/L
6. 在骨髓、淋巴結或脾臟發現噬血現象 (Hemophagocytosis)
7. 自然殺手細胞 (Nature killer cell) 活性低下
8. CD25 (soluble IL-2 receptor) 大於 2400U/mL

以上符合五項以上即可診斷為噬血症候群

其他可能異常的檢驗結果包括：

1. 出現神經症狀病人的腦脊髓液中，發現高蛋白量和白血球細胞增加 (Pleocytosis)。
2. 肝臟切片呈現慢性且持續的肝臟發炎。
3. 低白蛋白血症 (hypoalbuminemia)、低血鈉症、低密度脂蛋白增加、高密度脂蛋白減少。

若懷疑病人是罹患家族性噬血症候群，建議在進行基因檢測前，先進行其他實驗室的檢查。直接檢測病患細胞的胞內穿孔素 (intracellular perforin)，或利用 CD107a (lysosomal-associated membrane protein 1) 進行自然殺手細胞及毒殺性 T 細胞的功能性檢測以輔助診斷。

若懷疑病人是罹患性聯淋巴增生性疾病，建議在進行基因檢測前，先進行流式細胞儀的檢測，可以分析 SAP 蛋白表現是否減少，不過 XLP2 的病人即使有 XIAP 突變也可能有正常的蛋白表現量，仍需要進一步做基因檢查。

治療

病人出現噬血症候群時，治療主要根據 HLH-2004 診斷和治療準則，建議治療使用藥物包括：高劑量類固醇、化療藥物 etoposide、cyclosporine；其他可以使用的治療包括 antithymocyte globulin 或是 rituximab。

但即使治療成功，噬血症候群還是很容易復發，而且病情通常很難控制而導致死亡。目前針對家族性噬血症候群，唯一的治癒性治療為異體造血幹細胞移植，移植的時間點越早成功率越高，而在已發生噬血症候群的 XLP 病人，目前也建議應接受異體造血幹細胞移植，若是在還沒有出現噬血症候群或是猛爆性單核球血症前進行移植，成功率可以高達 80%。

另外，XLP 病人若有低免疫球蛋白血症 (hypogammaglobulinemia) 或是異常 γ - 球蛋白血症 (dysgammaglobulinemia)，應該給予免疫球蛋白補充，以減少感染機會。

自體免疫淋巴增生症候群 (Autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS)

疾病簡介

患有此疾病之病人，其體內與細胞凋亡 (apoptosis) 相關的 Fas 路徑有缺陷，淋巴球無法進行調控性的細胞凋亡而大量增生，約有 75% 的 ALPS 病患可以找到 *Fas* 基因的突變，絕大部分是經由體染色體顯性遺傳。過多的淋巴球會造成淋巴結增生和肝脾腫大，另外因淋巴球無法被正常調控，病患易罹患自體免疫相關疾病。典型的病人從幼年期開始出現淋巴增生，之後漸漸出現自體免疫疾病，病患通常還是可以有接近正常的生活和壽命，不過其罹患免疫細胞相關癌症（例如：淋巴瘤）的機會比一般人來得高，需要長期追蹤。

診斷方式

要檢測病人是否為 ALPS 患者，第一步應該檢測病患血中 T 淋巴球的表現：一般人血中有超過 90% 的 T 淋巴球會表現 $TCR\alpha\beta$ ，而且通常會表現 CD4 或是 CD8；ALPS 病患血中的淋巴球，反而 $CD3^+TCR\alpha\beta^+CD4^-CD8^-$ T 淋巴球比例會增加，此為其特徵。目前 ALPS 的診斷方式根據 2009 NIH 共識指引（見表十七），除了兩項必要條件外，若符合一項主要輔助條件即可確立診斷；若符合一項次要輔助條件則病人很可能是 ALPS，建議還是要比照 ALPS 病人進行治療和追蹤，但是建議尋求基因確診或專門之實驗室進行細胞凋亡功能檢測。

表十七、ALPS 診斷標準

必要條件

1. 超過六個月之非感染性或惡性的淋巴結增生或脾臟腫大。
- 且 2. 在淋巴球數量正常或增加的情況下，發現 $CD3^+TCR\alpha\beta^+CD4^-CD8^-$ 淋巴球比例增加。

主要輔助條件 (須滿足至少一項，可能需要專門之實驗室進行檢測)

1. 用兩種不同方式測得淋巴球細胞凋亡功能缺陷
- 且 2. 找到和 ALPS 相關之突變基因：*TNFRSF6*、*TNFSF6* 或是 *CASP10*

次要輔助條件 (須滿足至少一項)

1. 血液檢查有以下任一異常發現：
 - A. 溶解性 FAS 配體 (soluble FAS ligand) 增加
 - B. IL-10 增加
 - C. 維生素 B12 增加
 - D. IL-18 增加
2. 淋巴切片有典型的病理表現
3. 自體免疫性血球低下且 IgG 增加
4. 家族病史中有人患有非感染性或非惡性的淋巴組織增生

治療

病人的自體免疫血球低下通常不容易治療，對於傳統的類固醇或是免疫球蛋白的治療反應都不佳，可以嘗試使用 mycophenolate mofetil、rapamycin，或使用 rituximab，可能會有療效，造血幹細胞移植在此類病人則是很少被考慮。針對病人的淋巴結增生和脾臟腫大，目前沒有有效的治療而且一般也不需要特別的治療。在某些情況下，病人可能會接受脾臟切除術 (splenectomy)，則需要注意容易感染的風險，建議疫苗注射和長期使用預防性抗生素。另外，約有 10% ALPS 病人會產生 B 細胞淋巴瘤，所以皆需要長期的追蹤。

APECED 症候群 (Autoimmune PolyEndocrinopathy–Candidiasis– Ectodermal Dystrophy syndrome)

疾病簡介

APECED 症候群，又稱為第一型自體免疫多腺體症候群 (autoimmune polyglandular syndrome type 1)，致病原因為 *AIRE* (autoimmune regulator) 基因的突變，造成 *AIRE* 自體免疫調節蛋白功能異常，目前已知的相關 *AIRE* 基因突變約有 60 種，遺傳方式為體染色體隱性遺傳。

此疾病包含三類症狀：自體免疫性內分泌腺體病變 (autoimmune polyendocrinopathy)、慢性念珠菌感染、外胚層發育不良 (ectodermal dysplasia)，常見的三種主要臨床表現為慢性表皮黏膜念珠菌感染 (chronic mucocutaneous candidiasis, CMC)，甲狀腺功能及腎上腺功能低下，典型的病患會隨著年齡增長，逐漸表現至少兩個以上的表癥，其他器官也可能被自體免疫攻擊而造成疾病。

診斷方式

若是病患出現至少兩項以上的主要臨床症狀，可考慮作 *AIRE* 基因檢查。另外檢測病患的血液，可能存在針對多種不同細胞激素的自體抗體，尤其是抗第一型和第二型干擾素 (interferon type 1 and type 2)，以及抗 IL-17、IL22 的自體抗體和疾病較有相關。

治療

治療上需要多專科合作：針對自體免疫性內分泌腺體病變給予

賀爾蒙補充並考慮輔以免疫抑制的藥物；若有念珠菌感染，投以抗黴菌藥物治療。

IPEX 症候群 (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome) 及類 IPEX 相關疾病 (IPEX-related diseases/ IPEX-like diseases)

疾病簡介

這一類的疾病起因於病患體內的調節性 T 細胞 (regulatory T cell) 受影響，主要包括免疫功能失調 (immunodysregulation)、多內分泌病變 (polyendocrinopathy) 以及腸道病變 (enteropathy)。病人多在嬰兒時期就可能有嚴重的皮膚炎、紅皮症、食物過敏等，另外也會出現第一型糖尿病和自體免疫性甲狀腺炎造成甲狀腺功能異常，其他器官也可能受到自體免疫攻擊。罹患此病的病人大多預後不理想，多數患孩在一兩歲會因為代謝異常、嚴重性吸收不良或敗血症而死亡。

IPEX 症候群為性聯遺傳，病患位於 X 染色體上之 *FOXP3* 基因 (forkhead box protein 3 gene) 產生突變，*FOXP3* 為一調控調節性 T 細胞功能的轉錄因子。其他的基因表現異常，包括 *CD25*、*STAT5b* 和 *ITCH* 的缺乏以及 *STAT1* gain of function，也會影響到調節性 T 細胞的功能而造成類似 IPEX 症候群的症狀，稱為 IPEX-related diseases，依每個疾病影響的基因不同而有伴有其他表現，例如生長遲緩、反覆感染等 (見表十八)。

表十八、IPEX 症候群及類 IPEX 疾病之比較

	IPEX	CD25	STAT5b	STAT1	ITCH
皮膚疹	+++	+++	++	++	++
腸道病變	+++	+++	++	++	++
內分泌病變	+++	++	+	++	++
過敏疾病	+++	+	+	++	++
血球低下	++	++	++	-	
肺部疾病	+	++	+++	+	+++
黴菌感染	-	++	-	+++	-
Herpes virus 感染	-	+++ (EBV/CMV)	++ (VZV)	++	-
細菌感染	+/-	++	++	++	++
其他特徵	無	無	生長遲緩	血管異常	生長遲緩 長相畸形

註: 臨床表現出現程度以+數量或是-來表示。

診斷

診斷 IPEX 症候群可以利用流式細胞儀，偵測調節性 T 細胞總數是否減少，但通常仍需要進一步檢測調節性 T 細胞的功能並輔以基因檢測。

治療

因 IPEX 症候群發病時間早且病程變化快速，及早診斷和及早治療可有效的控制病患的症狀。針對病患腸道病變，需視情況給予

全靜脈營養療法 (Total parenteral nutrition, TPN) 或胺基酸營養配方 (Elemental formula)，幫助患童營養吸收。另外若有第一型糖尿病或是自體免疫甲狀腺疾病，則給予相關的治療。同時以免疫抑制劑治療，可考慮 cyclosporine、tacrolimus 或是 sirolimus，抑制功能性 T 細胞、減少發炎、控制自體免疫的症狀。另外，在發病早期便可以開始準備異體造血幹細胞移植，目前造血幹細胞移植是近來唯一被認為能夠治癒此症的方法，因為已發病的自體免疫疾病和內分泌腺體病變在移植後並無法被治癒，越早移植對病患的預後越好。

▪ 參考文獻

1. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-1205.e1-78.
2. Bousfiha A1, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143.
3. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007 Feb;166(2):95-109.
4. Panchal N, Booth C, Cannons JL, et al. X-Linked Lymphoproliferative Disease Type 1: A Clinical and Molecular Perspective. *Front Immunol*. 2018 Apr 4;9:666.
5. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-131.
6. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010 Oct 7;116(14):e35-40.
7. Madkaikar M, Mhatre S, Gupta M, et al. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Eur J Haematol*. 2011 Jul;87(1):1-9.
8. Constantine GM, Lionakis MS. Lessons from primary immunodeficiencies: Autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Immunol Rev*. 2019 Jan;287(1):103-120.
9. Verbsky, J.W. and T.A. Chatila, Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr*, 2013;25(6): p. 708-14.
10. Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune disease. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Dec;25(6):708-714.
11. Lee WI, Huang JL, Jaing TH, et al. Distribution, clinical features and treatment in Taiwanese patients with symptomatic primary immunodeficiency diseases (PIDs) in a nationwide population-based study during 1985–2010. *Immunobiology*. 2011 Dec;216(12):1286-1294.
12. Chen CA, Chung WC, Chiou YY, et al. Quantitative analysis of tissue inflammation and responses to treatment in immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome, and review of literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016 Oct;49(5):775-782.



自體發炎性疾病

Autoinflammatory Disorders

簡介

自體發炎性疾病（又稱為週期熱症候群），是 20 世紀初被提出，一群由於自然免疫系統（innate immune system）過度活化所導致的罕見家族性遺傳疾病。此類疾病的典型特徵是反覆發燒、皮疹、漿膜炎、結膜炎、淋巴結腫大以及骨骼肌侵犯。延誤診斷及治療可能導致持續性的嚴重後果，包括澱粉樣病變、末期腎臟病（ESKD），甚至是死亡。與大多數的自體免疫疾病不同，自體發炎性疾病的患者體內通常沒有大量具有自體反應性的淋巴球及自體抗體。發病期間可能出現發炎指標的升高，包括 ESR、CRP 及促發炎性細胞激素，例如 IL-1 β 及 IL-18。雖然確切的致病機轉仍有待釐清，近期文獻指出 NF- κ B 相關自體發炎性疾病（relopathy）、發炎體疾病（inflammasomopathy）、干擾素疾病（interferonopathy），與本疾病的形成有關。

部分最初被描述的典型自體發炎性疾病，包括家族性地中海熱（FMF）、腫瘤壞死因子受體相關的週期熱症候群（CAPS）、高免疫球蛋白 D 血症（HIDS）及週期熱症候群，例如 cryopyrin 相關週期性症候群（CAPS），包括家族性冷因性自體發炎症候群（FCAS）、Muckle-Wells 症候群（MWS）及新生兒期多重系統發炎疾病（NOMID）/慢性嬰兒神經皮膚關節症候群（CINCA）等。近二十年來可發現，自體發炎的概念已擴展至許多臨床疾病，並跳脫了遺傳性復發發熱症候群，包括 Majeed 症候群、Blau 症候群、化膿性關節炎、壞疽性膿皮症、瘡瘡症候群（PAPA）及 IL-1 受體拮抗劑不足（DIRA）；以及遺傳學病因不明的疾病，包括發帕症候群（PFAPA syndrome）、史迪爾氏症（Still's disease）、貝賽特氏症（Behcet's disease）、克隆氏症（Crohn's

disease），以及後天症候群如 Schnitzler 氏症候群。至今在這個類別中，有 30 種以上不同的單基因突變已確定會導致疾病。然而，迄今在台灣仍只有零星個案被診斷。

近十年來，由於自體發炎性疾病的臨床認知顯著提升，加上分子基因檢測的應用，診斷的發展突飛猛進。因此，實證預後（evidence-based prognostication）及標靶療法也隨之迅速進展，使得醫師有機會改善臨床照護，並讓患者得到較佳的治療結果。

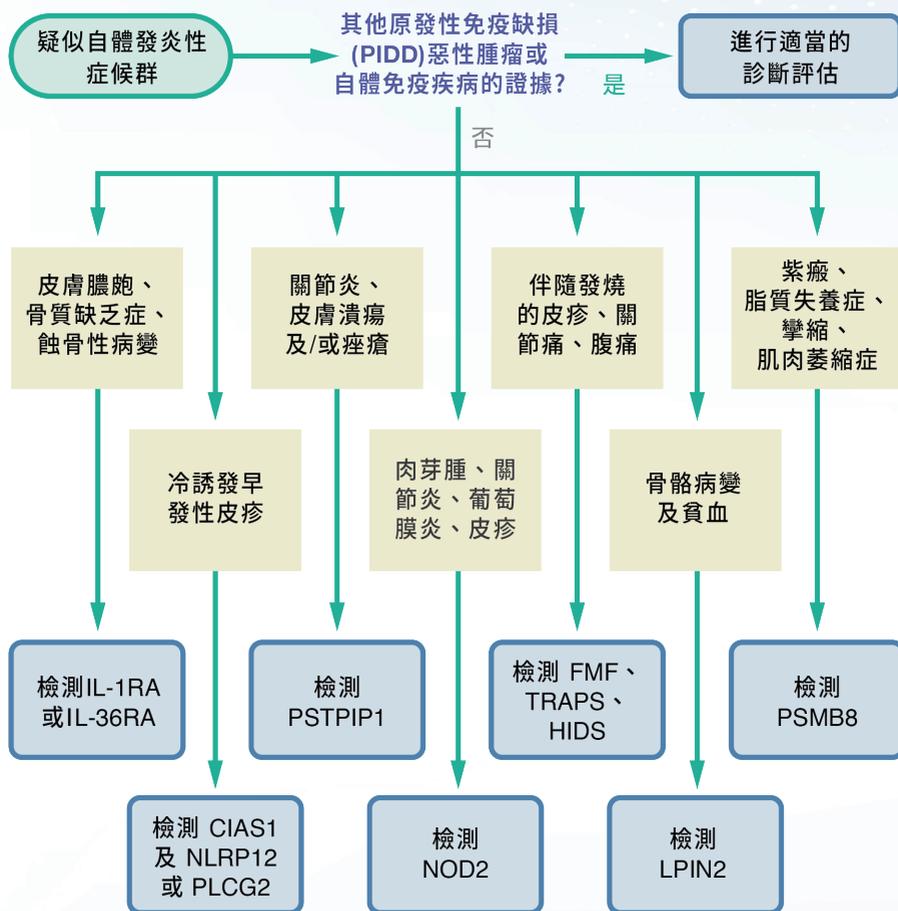
診斷

自體發炎性疾病的診斷，目前尚未有通用的評估工具和檢測指標，診斷主要依據病人的臨床表現（例如：反覆的發燒、紅疹、關節痛、漿膜炎 ... 等）、家族史以及排除其他疾病（諸如：感染、自體免疫疾病、癌症和其他原發性免疫缺損）為主。儘管大部分已知的自體發炎性疾病多是體染色體變異所導致，沒有明顯男女生比例的差異。但是因為此類疾病所涵蓋的範圍很廣，而且一直有新的疾病被發現，所以詳細的家族史非常重要。目前 Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) 有發展以臨床症狀積分做診斷的工具，但基因檢測仍是目前此類疾病診斷的黃金準則。

當臨床上懷疑有自體發炎性疾病的病人，且排除了感染、自體免疫疾病、癌症和其他原發性免疫缺損後，可以進行目標基因的定序，或者以次世代基因定序檢測病人（和父母）的基因型表現。2015 年美國過敏氣喘與免疫學會（AAAAI）針對此類疾病的診斷建議流程，如圖十九：

自體發炎性疾病

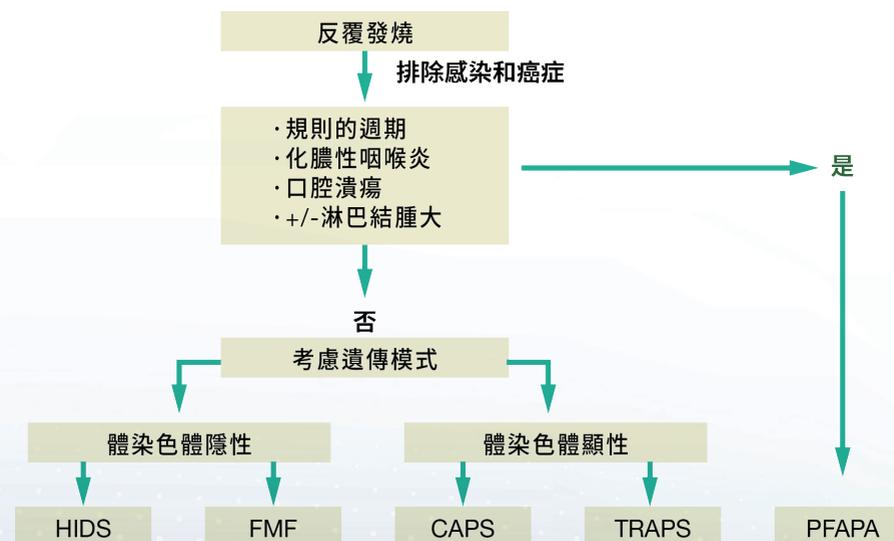
圖十九、自體發炎性症候群的診斷



檢驗與檢查

由於此類疾病尚未有通用的篩檢指標，檢查和檢驗以排除其他疾病為主。自體免疫抗體大多濃度很低或是檢測不到。ESR、CRP、全血細胞計數、纖維蛋白原及血清澱粉樣蛋白 A (SAA) 在發作期都要進行測定，以瞭解發炎的程度。病童症狀緩解後複查上述檢查，觀察這些結果是否恢復到正常或接近正常。尿液主要檢測是否有蛋白或紅血球細胞。當持續出現蛋白尿時，必需懷疑澱粉樣變性病，要作進一步直腸切片或腎臟切片，用來進行染色和澱粉沉積的檢測。懷疑 cryopyrin 相關週期性症候群時，可以安排眼底鏡、腦脊液和骨骼影像學檢查。血中高 IgD 濃度和尿中異常高的甲羥戊酸 (Mevalonate Aciduria) 不是高 IgD 症候群的必要診斷條件。

圖廿、根據臨床表現鑑別診斷流程圖



自體發炎性疾病

表廿一、常見自體發炎性症候群的基因變異、臨床表現和治療預後

	HIDS	FMF	CAPS	TRAPS	PFAPA
起始時間	< 1歲	嬰兒 ~20歲前	NOMID/ CINCA <1歲 MWS, FCAS -嬰兒~成年	嬰兒 ~20歲前	2~5歲
發作時間	3-7天	1-3天	<2天-持續發作	1-4周	3-6天
發作頻率	不一定	不一定	不一定	不一定	3-6周
遺傳模式	AR	AR or AD	AD – FCAS, MWS, NOMID/ CINCA Sporadic – NOMID/CINCA	AD	無
變異基因 染色體位置	MVK 12q24	MEVF 16p13.3	CIAS1 1q44	TNFRSF1A 12p13	無
變異蛋白	Mevalonate kinase	Pyrin	Cryopyrin	p55 TNF receptor	無
皮膚表現	斑性丘狀疹	丹毒樣紅斑	蕁麻疹樣皮疹 (FCAS-接觸 寒冷後出現 的皮疹)	移行性紅斑伴 隨肌肉疼痛	-
骨骼肌肉表現	關節痛、 肌肉疼痛	寡關節炎	關節痛、 關節炎(NOMID/ CINCA – 骨骼異常生長)	嚴重肌肉疼痛 及關節痛	-
腹部表現	嚴重腹痛、 腹瀉、嘔吐、 脾腫大	嚴重腹痛、 腹膜炎	MWS, NOMID/ CINCA – 偶有腹痛	嚴重腹痛、 腸胃功能紊亂 (如腹痛、嘔吐 和腹瀉等)	-
眼部表現	-	-	結膜炎 (NOMID/ CINCA – 視網膜水腫、 虹膜炎)	眼窩水腫、 痛、結膜炎	-
特點	頸部淋巴結腫 大、口腔潰瘍、 頭痛、智力障 礙。在部分患 者中，發作時 血中免疫球蛋白 D(IgD)升高 /尿中有異常高 的甲羥戊酸。	丹毒樣紅斑、 嚴重漿膜炎 (腹痛、胸膜 炎、心包膜炎、 關節炎)	FCAS-接觸寒 冷後症狀出現 的平均時間為 1 - 2 小時。 N O M I D / C I N C A - 幾 乎 所有患者均會 出現慢性無菌 性腦膜炎和聽 覺、視覺問題。	移行性肌肉 疼痛及皮疹、 眼窩水腫	發作時，反復 發熱，伴有咽 痛、口腔潰瘍 或頸部淋巴結 腫大。在發作 間期，病童沒 有任何症狀且 活動正常。

表廿一、常見自體發炎性症候群的基因變異、臨床表現和治療預後

	HIDS	FMF	CAPS	TRAPS	PFAPA
治療	Anti- IL-1、 anti-TNF & NSAID & 類固醇	秋水仙素、 類固醇 & α干擾素 (interferon α)、 anti- IL-1 & anti-TNF	Anti-IL-1	Anti-TNF & anti-IL-1、 類固醇	秋水仙素可 以減少發作 的頻率。單劑 量的類固醇 可以縮短症 狀持續的時 間。對於生活 品質受到影 響的病人，可 以考慮做扁 桃腺切除術。
預後	隨年紀增長疾 病嚴重度可能 減緩，澱粉樣 病變較少見。	澱粉樣病變繼 發腎功能損傷 常見於未接受 治療的病童。	MWS-70%的 患者在兒童期 或成人早期發 生聽覺障礙和 澱粉樣病變。 NOMID/ CINCA - 可出 現癩癧或認知 損害。三分之 一的患者可能 出現嚴重的關 節畸形、疼痛 和活動受限。	澱粉樣變性 是TRAPS最 嚴重的遠期 併發症，見於 約14%的患 者病例。腎臟 血清澱粉樣 蛋白A沉積可 導致尿中大量 蛋白並逐漸 進展為腎功 能衰竭。	本病可持續 數年。隨著時 間的延長，發 作間隔時間 將逐漸延長， 一些病人症 狀可自行消 失。

HIDS - Hyper-immunoglobulinaemia D; MVD - Mevalonate kinase deficiency; FMF - Familial mediterranean fever; CAPS - Cryopyrin-associated periodic syndrome; NOMID - Neonatal onset multi-system inflammatory disease; CINCA - Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome; FCAS - Familial cold autoinflammatory syndrome; MWS - Muckle-Wells syndrome; TRAPS - Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome; PFAPA - Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis

治療

如表廿一所示，秋水仙素、類固醇、anti-IL-1β及anti-TNF已知在不同疾病有不同的治療功效。唯使用生物製劑要特別小心風險管理，包括病毒性肝炎和結核菌的活化。對於特定嚴重且對藥物反應不佳的病患，異體造血幹細胞移植是可以考量的選項。

預後

自體發炎性疾病是遺傳性基因病變，屬於罕見疾病，許多的長期預後尚不清楚。較為常見的 CAPS 裡，FCAS 的遠期預後是良好的，但是反覆發作的週期性發熱會影響患者的生活品質。對於 MWS 症候群患者，澱粉樣病變和腎功能損害會影響其遠期預後。耳聾也是嚴重的遠期併發症之一，CINCA 的病童耳聾症狀是逐漸加重的。對於 CINCA/NOMID 患者，遠期預後取決於神經症狀和關節損害的嚴重程度。肥厚性關節病會導致嚴重的殘疾。病情嚴重的甚至會影響患者的壽命。

參考文獻

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-144.
2. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1177-1182.
3. Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. An update on autoinflammatory diseases. *Curr Med Chem*, 2014;21(3): 261-269.
4. Hoffman HM, Broderick L. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):3-14.
5. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, et al. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017 Jul 19;18(8):832-842.
6. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):96-128.
7. Chen YJ, Yu HH, Yang YH, et al. Recurrent abdominal pain as the presentation of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in an Asian girl: a case report and review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Dec;47(6):550-554.
8. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):678-85.
9. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-1644.
10. Holzinger D, Kessel C, Omenetti A, et al. From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Oct;11(10):573-585.

11. Federici S, and M. Gattorno. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Apr;28(2):263-276.
12. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):799-805.
13. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-1205.e1-78.
14. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. Theodoropoulou, and M. Hofer, PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Jun 27;14(1):38.
15. Giardino S, Lanino E, Morreale G, et al., Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics*. 2015 Jan;135(1):e211-215.

自然免疫缺損

Defects in Intrinsic and Innate Immunity

自然免疫缺損

簡介自然免疫系統

自然免疫系統是身體對抗微生物的第一道防線，參與的細胞包括中性球、單核球、自然殺手細胞、鹼性球、肥大細胞、補體蛋白。

自然免疫反應不只是對抗感染的早期有效防禦機轉，也可在感染發生時發出「警告」，引發後續後天免疫反應對抗感染。

自然免疫系統是透過細胞表面的模式辨識受體（PRRs），結合至各種微生物的特有蛋白質，以辨識微生物。模式辨識受體的主要類別是存在於細胞表面及細胞內的 toll-like receptors（TLRs）。目前被發現的人類 TLRs 有 13 種，可以辨識包含病毒、細菌、黴菌、原蟲等各種微生物病原體。

抗原呈現細胞（APC）是表現 TLRs 的主要細胞，其中包括巨噬細胞、樹突細胞以及 B 淋巴球。TLRs 誘發的訊息傳遞路徑可依使用的轉接蛋白不同大致分類，包含 MyD88 或是 TIR (Toll/IL-1 受體) 轉接蛋白誘發干擾素 γ (TRIF) 的路徑，結果產生相應活化的個別激酶及轉錄因子。負責媒介 TLRs 誘發反應的 3 條主要訊息傳遞路徑包括：(1) 核轉錄因子 κ B (NF- κ B)、(2) 有絲分裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 及 (3) 干擾素調控因子 (IRFs)。

自然免疫缺損之疾病

自然免疫缺損的疾病十分罕見，例如 TLRs 訊息傳遞路徑缺陷（包含 NEMO 基因缺陷相關的性聯遺傳疾病、TLR3 突變、MyD88 缺乏、IL-1 受體相關激酶 [IRAK-4] 的缺乏）。自然免疫缺損可能會造成單純胞

疹腦炎、疣狀表皮發育不良以及慢性皮膚黏膜念珠菌症等疾病。

表廿二列出常見的自然免疫缺損疾病的基因病變和遺傳模式：

表廿二、常見的自然免疫缺損疾病的基因病變和遺傳模式

疾病	基因缺陷	遺傳模式
NEMO基因缺陷相關症候群/ EDA-ID due to NEMO deficiency syndrome	IKBKG	XL
TIR (Toll/IL-1受體)訊息傳遞路徑缺陷		
MyD88 缺乏/ MyD88 deficiency	MYD88	AR
IRAK-4 缺乏/ IRAK-4 deficiency	IRAK4	AR
慢性皮膚黏膜念珠菌症/ Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC)		
CARD9 缺乏/ CARD9 deficiency	CARD9	AR
IL-17RA 缺乏/ IL-17RA deficiency	IL17RA	AR
IL-17F 缺乏/ IL-17RA deficiency	IL17F	AD
STAT1 功能增加/ STAT1 gain of function	STAT1	AD
ACT1 缺乏/ ACT1 deficiency	ACT1	AR
單純胞疹腦炎/ Herpes simplex encephalitis (HSE)		
TLR3 缺乏/ TLR3 deficiency	TLR3	AD or AR
UNC93B1 缺乏/ UNC93B1 deficiency	UNC93B1	AR
TRAF3 缺乏/ TNF receptor-associated factor 3 deficiency	TRAF3	AD
TRIF 缺乏/ TRIF deficiency	TICAM1	AD or AR
TBK1 缺乏/ TANK-binding kinase 1 deficiency	TBK1	AD
IRF3 缺乏/ IRF3 deficiency	IRF3	AD
疣狀表皮發育不良/ Epidermodysplasia verruciformis (EV)		
EVER1 缺乏/ EVER1 deficiency	TMC6	AR
EVER2 缺乏/ EVER2 deficiency	TMC8	AR
WHIM 症候群/ WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) syndrome	CXCR4	AD
自然殺手細胞缺乏		
CD16缺乏/ CD16 deficiency	CD16	AR
GATA-2 缺乏/ GATA-2 deficiency (MonoMac syndrome)	GATA2	AD

EDA-ID: Anhidrotic ectodermodyplasia with immunodeficiency

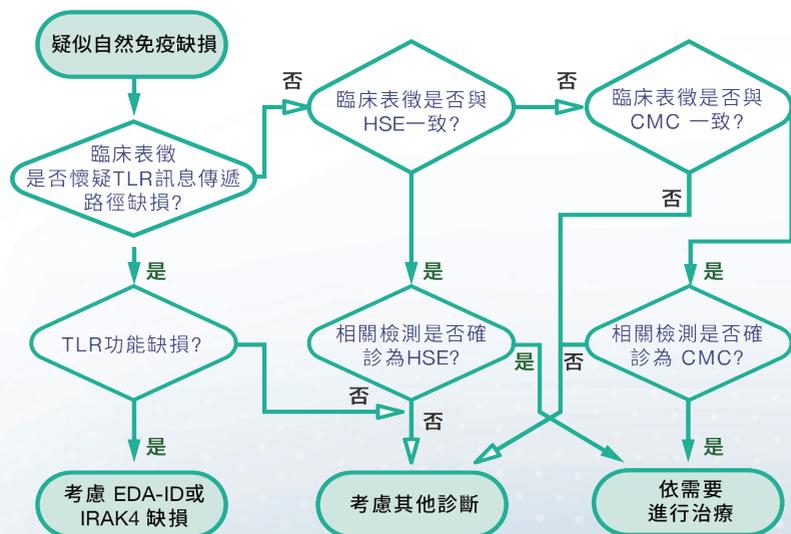
自然免疫缺損

診斷及相關檢驗

診斷主要依據病人的臨床症狀，各種免疫缺損疾病都有其特殊的感染病原體，如嚴重細菌性感染、慢性皮膚黏膜念珠菌感染、單純皰疹病毒造成之腦炎、人類乳突病毒感染等等，另外家族史也是問診重要的一環。

大部分自然免疫缺損的病患，具有良好的後天免疫系統，其T細胞、抗體反應、免疫球蛋白數量以及補體數量大多正常，所以可以透過檢驗全血球細胞計數、反應蛋白CRP、免疫球蛋白、補體等排除感染以及其他免疫缺損疾病。針對懷疑自然免疫缺損的病患，可以檢驗TLRs的功能，並根據臨床表徵做進一步的基因檢測。2015年The American Academy of Allergy、Asthma & Immunology (AAAAI) and the American College of Allergy、Asthma & Immunology (ACAAI) 針對此類疾病的診斷流程，如圖廿三。

圖廿三、自然免疫缺損之診斷流程



步驟 1：符合相關臨床表徵，懷疑是自然免疫缺損之病患。

步驟 2：臨床表徵有反覆嚴重性感染，或有外胚層發育不良，疑似 *NEMO* 基因缺陷相關症候群或 TLRs 訊息傳遞路徑缺陷，進一步檢驗 TLRs 的功能。如果 TLRs 功能異常，考慮 EDA-ID 或是 IRAK-4 缺損。

步驟 3：臨床表徵為單純皰疹腦炎，進行相關基因分子檢測。如果確診為 HSE，依需要進行治療。

步驟 4：臨床表徵為慢性皮膚黏膜念珠菌感染，懷疑 CMC，進行相關基因分子檢測。如果確診為 CMC，依需要進行治療。

步驟 5：如果 TLRs 功能正常或未能確診為 HSE 或 CMC，請依照臨床表徵考慮其他的自然免疫疾病。如果臨床表徵或檢驗結果顯示有 T 細胞、免疫球蛋白、補體、或吞噬細胞缺陷，應考慮其他免疫缺損疾病。

治療建議

自然免疫缺損疾病及其併發症之治療建議彙整

1. 可使用 IVIg/SCIg 治療：IRAK4 缺乏 / MyD88 缺乏、NEMO 症候群、WHIM 症候群。
2. 可考慮接受造血幹細胞移植：NEMO 症候群、WHIM 症候群。
3. 避免接種活菌疫苗：NEMO 症候群。
4. 肺囊蟲肺炎預防療法：NEMO 症候群。
5. 給予預防性抗微生物藥物：IRAK4 缺乏 / MyD88 缺乏、NEMO 症候群、CMC。
6. 給予預防性抗病毒藥物：HSE。
7. 給予 G-CSF 使用：WHIM 症候群。

疾病個論

TIR (Toll/IL-1 受體) 訊息傳遞路徑缺陷 (MyD88 缺乏 /IRAK4 缺乏)

皆為體染色體隱性遺傳疾病，病患會出現反覆嚴重感染，例如蜂窩性組織炎、關節炎、腦膜炎、骨髓炎、器官膿瘍或敗血症，通常不會發燒，主要的致病菌有金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌、綠膿桿菌。大多數病患在 2 歲之前會出現首次細菌感染，除了嚴重感染，病患也容易發生非侵襲性的皮膚及呼吸道細菌感染，而這些臨床症狀隨著年齡增長會漸漸改善。

當病患出現反覆嚴重感染，但沒有發燒以及全身性發炎物質（如 CRP）數值不高時，應考慮此疾病。IRAK4 缺乏或 MyD88 缺乏會造成危及生命的嚴重感染，所以病患應接受預防性抗生素治療，如果接種肺炎鏈球菌疫苗後，沒有產生抗體反應，則應接受預防性免疫球蛋白注射治療。IRAK4 缺乏或 MyD88 缺乏之患者應接種肺炎鏈球菌、流行性嗜血桿菌、腦膜炎雙球菌等疫苗。

NEMO 基因缺陷相關症候群

性聯遺傳性疾病，好發於男性，主要是因為 *IKBKG* 基因發生基因突變，使得 NEMO 蛋白製造發生缺陷，而 NEMO 蛋白是活化轉錄因子 NF- κ B 所需之必須調節蛋白。

NEMO 缺損的臨床表徵差異大，包括有外胚層發育不良、嚴重細菌感染（金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌、綠膿桿菌）、伺機性感染（病毒、黴菌、分枝桿菌）以及皮膚、頭髮或牙齒病變（錐形牙齒、稀疏的頭髮、不易流汗）。感染時病患的全身性發炎物質（如

CRP）數值通常不會明顯升高。患者不論是否接種疫苗，皆容易出現嚴重的肺炎鏈球菌感染，另外腦膜炎、皮膚深層組織感染、肝臟、腹部、骨骼的感染也是常見的表徵。使用卡介苗（BCG）活菌疫苗預防結核病的國家，NEMO 缺損患者可能會出現卡介苗分枝桿菌疫苗株的瀰漫性感染。

NEMO 症候群的重要特徵為，接種肺炎鏈球菌疫苗後不會產生抗肺炎鏈球菌的抗體。除了基本的免疫功能常規檢查外，也應檢測自然殺手細胞及 TLRs 的反應。治療部分，病患應接種莢膜菌的疫苗，所有患者都應接受預防性免疫球蛋白注射治療。給予預防性抗生素以及肺囊蟲肺炎預防的治療，如果病患有懷疑分枝桿菌感染都應接受完整的抗分枝桿菌治療。造血幹細胞移植也是可考慮的治療方式。

慢性皮膚黏膜念珠菌症 (CMC)

慢性皮膚黏膜念珠菌症的特徵是皮膚、指甲及黏膜的慢性非侵入性念珠菌感染，通常對局部外用治療藥物有抗藥性，但不會有侵入性黴菌感染。

STAT1（訊息傳遞與活化轉錄因子）功能過度活化是導致疾病的其中一種基因突變。患者有可能會合併有自體免疫疾病，例如甲狀腺功能低下、糖尿病或血球低下。

如果患者的指甲、皮膚及黏膜出現反覆念珠菌感染，應考慮 CMC 的診斷。大多數患者可在兒童期診斷，但部分患者直到成人期才確診。若檢測出造成疾病的基因突變即可確診（參見表廿二的基因突變），主要治療方法為抗黴菌藥物使用。

自然免疫缺損

單純皰疹腦炎 (HSE)

TLR3 主要表現於中樞神經系統，可經由干擾素的產生來預防單純皰疹病毒 (HSV) 侵入大腦造成感染，通常是第 1 型單純皰疹病毒。TLR3、UNC93B1、TICAM1、TRAF3、TBK1 或 IRF3 等基因突變，會導致 TLR3 訊息傳遞路徑受損。主要的臨床表現是在初次感染單純皰疹病毒時會引起單純皰疹腦炎，通常發生於 3 個月至 6 歲之間，發生單純皰疹腦炎患者都應檢測是否具有已知相關基因缺陷。

HSE 患者可使用干擾素 (IFN- α) 合併抗病毒藥物 (如 acyclovir) 治療。由於目前沒有有效的抗單純皰疹病毒疫苗，HSE 患者應考慮使用預防性抗病毒藥物。

疣狀表皮發育不良 (EV)

疣狀表皮發育不良是體染色體隱性疾病，患者容易受到人類乳突病毒 (HPV) 感染及發生皮膚癌。典型皮疹是平坦或乳突狀的疣狀病灶及紅褐色色素斑塊，分佈於軀幹、四肢及臉部，常見於接觸陽光的皮膚區域。目前發現與 TMC6 或 TMC8 (也稱為 EVER1 及 EVER2) 發生基因突變有關，而這些基因突變與人類乳突病毒持續感染及致癌性有關。

患者出現人類乳突病毒引起的瀰漫性疣病時，應懷疑是否為 EV 並接受相關基因檢測。EV 主要的治療包括避免紫外線及輻射暴露，並規則接受皮膚癌的篩檢。

WHIM (疣、低 gamma 球蛋白血症、感染、myelokathexis) 症候群

WHIM 是趨化因子受體 CXCR4 基因發生突變造成的體染色體顯性疾病，CXCR4 基因與器官形成、造血及免疫反應有關。患者出現下列主要特徵時，應懷疑為 WHIM 症候群，包括較易感染人類乳突病毒、慢性疣病、血中免疫球蛋白濃度降低、及因成熟中性球滯留在骨髓中，而造成血中中性球減少 (myelokathexis)，所以可安排骨髓檢查。

WHIM 症候群患者應考慮接種 HPV 疫苗，治療方式包括免疫球蛋白注射治療、G-CSF 使用以提高中性球的數量，減少感染發生率，另也可考慮造血幹細胞移植。針對慢性疣病考慮雷射治療，並規則接受皮膚癌的篩檢。

人類自然殺手細胞缺損

自然殺手細胞是自然免疫細胞，重要功能為將蛋白質插入受病毒感染細胞的細胞膜，殺死受病毒感染的細胞。自然殺手細胞在防禦皰疹病毒方面尤為重要，皰疹病毒家族包括單純皰疹病毒、EBV、以及水痘病毒。目前已發現兩個基因與自然殺手細胞缺損有關，包括體染色體隱性遺傳的 CD16 功能缺陷，以及體染色體顯性遺傳的 GATA2 基因突變。

▪ 參考文獻

1. *Chapter 18 Innate Immune Defects. IDF Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases 5th edition.*
2. *Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edition.*
3. *Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management.*
4. *Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):96-128.*
5. *Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015 Nov;136(5):1186-1205.e1-78.*
6. *Chapter 19 NEMO Deficiency Syndrome. IDF Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases 5th edition*
7. *Clinical Immunology: Principles and Practice, 5th edition.*
8. *ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID. Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>*



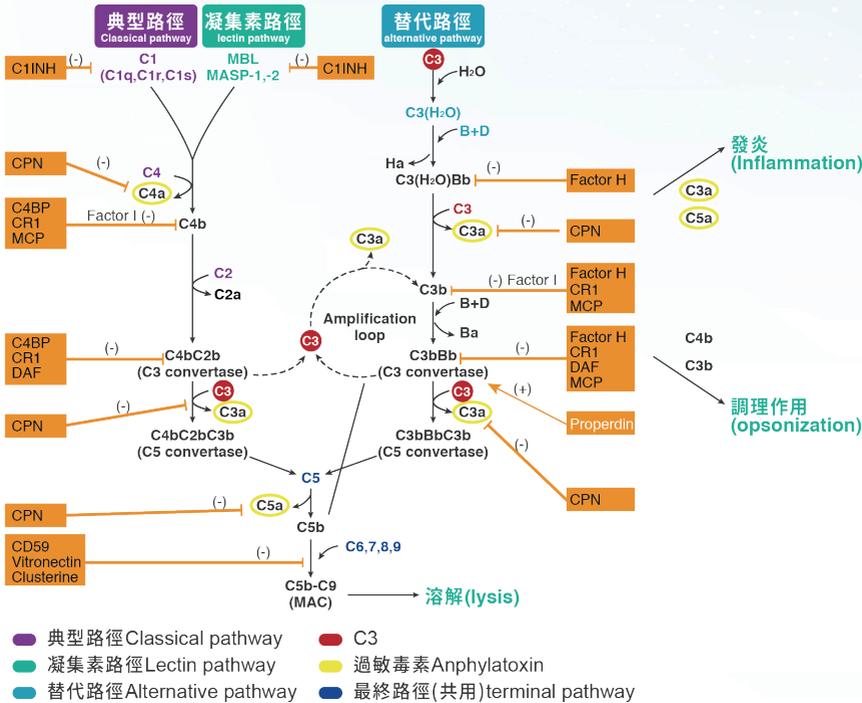
補體缺損症

Complement Deficiencies

補體缺損症

補體系統與其路徑的說明

圖廿四、補體系統及其路徑



辨識及評估

補體缺損症的可能臨床表徵，包括復發性輕度或嚴重細菌感染、自體免疫疾病、血管性水腫發作（無痛但皮膚下經常明顯腫脹，或發生可能極度疼痛的小腸腫脹，極罕見的腦部血管性水腫可能會致命）。發生菌血症、腦膜炎或全身性奈瑟氏菌（腦膜炎雙球菌 [N. meningitidis] 或淋病雙球菌 [N. gonorrhoea]）感染的患者，適合進行補體系統評估。

補體分子缺乏

- 典型路徑中的缺損：C1q、C1r、C1s、C4、C2
 - C2 缺損症是白種人族群中最常見的補體缺損。在原發性免疫缺損中，C2 缺損常見於復發感染的幼兒，主要為肺炎鏈球菌造成的上呼吸道感染，這些幼兒經常發生頻繁中耳炎及感冒。
 - 全身性紅斑性狼瘡比感染更常見，特別是發生 C1、C2 或 C4 缺乏時，會觀察到皮膚狼瘡及其他自體免疫表徵。可能出現復發性肺炎鏈球菌疾病，亦即耳炎、肺炎或菌血症。樹突細胞通常會與帶有補體的抗原 / 抗體複合體產生交互作用，也可能由於樹突細胞抗原攝入不良而併發抗體缺損。
- 凝集素路徑組成成分缺乏：MBL、M-ficolin、L-ficolin、H-ficolin、CL-11、MASPs
 - 若缺乏易感染以下病原體：HSV-2、A 型流感、綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌等。
- 替代路徑缺乏：D、B 因子及 Properdin
 - D 因子與 B 因子缺乏極為罕見。
 - 會因降低調理作用，而增加感染的風險，尤其莢膜菌。
- C3 缺乏
 - C3 缺乏非常罕見，其調理作用、吞噬球活化、白血球趨化作用及毒殺細菌能力皆缺失，因此易受莢膜菌感染及產生免疫複合體疾病。特性為復發性嚴重細菌感染，例如肺炎或菌血症，以及發展出膜性增生型腎絲球腎炎。
- 最終路徑缺乏：C5-9
 - 會增加兒童和青少年的奈瑟氏菌感染，也會發生生殖泌尿道感染。

補體調節因子缺乏

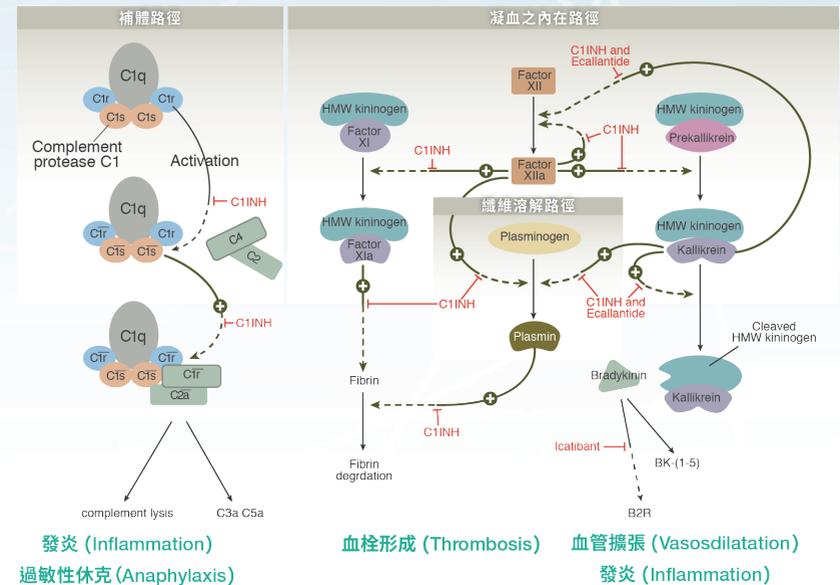
1. Properdin 缺乏

Properdin 是唯一性聯遺傳的補體蛋白，單核球、顆粒性白血球、T 細胞可以合成此蛋白，過去研究已發現此蛋白的數種突變型式導致替代路徑功能降低。Properdin 缺乏會增加對奈瑟氏菌屬微生物細菌感染的易感性，其中最常見的是腦膜炎雙球菌，可能導致嚴重的腦膜炎，典型家族病史包括男性親屬曾罹患或死於奈瑟氏菌感染。

2. C1 抑制蛋白缺乏 (HAE)

遺傳性血管性水腫 (HAE) 是 C1 抑制蛋白缺損造成的疾病，目前在台灣盛行率為七十萬分之一。是一種體染色體顯性遺傳性疾病，家族病史對於評估血管性水腫很重要。當父母一方受到影響後代繼承 50% 的遺傳機率。約有 25% 的病例由自發性突變產生。症狀通常在青春期前後開始出現。這些患者的四肢、臉部、嘴唇、喉部或胃腸道會復發腫脹。患者描述發病部位有充實感但不會疼痛或發癢，但腹部腫脹患者除外，他們經常會出現急性腹痛。遺傳性血管水腫的發作可以經由自發性或經由誘發因子（誘發因子包括牙科手術、外科手術和緊張壓力性生活事件等）而誘發。由於氣管堵塞可能會發生窒息，而腹部急性腫脹會產生強烈疼痛，經常導致必須進行探查手術。產生腫脹的機轉與激肽產生路徑有關（如圖廿五），造成組織通透性改變，進而導致腫脹。可依據臨床發生血管性水腫（腫脹）、重複出現 C1 抑制蛋白數量或活性減少，以及 C4 濃度降低而做出診斷。同時測量 C1q 時，表現量正常。急性治療方式目前台灣尚待引進，包括 C1 抑制蛋白補充療法（可使用源自血漿和重組的製品）；ecallantide 是一種 kallikrein 抑制分子；而 icatibant 是一種緩激肽 2 受體拮抗劑。預防治療包括雄性素及 C1 抑制蛋白。

圖廿五、遺傳性血管性水腫HAE之機轉及治療



3. DAF/CD55 及 CD59 缺乏 (PNH)

DAF (衰變加速因子；Complement decay-accelerating factor) 的表現缺乏與以下臨床症狀有關，如溶血和陣發性夜間血紅蛋白尿 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)，這些症狀是由補體活化失調所造成，使得紅血球易受到補體媒介的免疫攻擊。

4. H 因子缺乏 (aHUS、AMD)

H 因子缺乏與多種症狀有關，H 因子完全缺乏會導致控制不良的替代路徑活化及發生 C3 消耗。這種形式的 H 因子缺乏，其表徵與 C3 濃度低或不存在的後期組成成分缺乏類似。最近發表的資料表示，這項補體控制蛋白對於部分組織維持健康的重要性。除了莢膜菌感染以外，H 因子缺乏或功能障礙及其導致的替代路

補體缺損症

徑失調，與多種形式的腎病相關，包括非典型溶血性尿毒症候群（aHUS）及老年黃斑部病變（AMD）。

實驗室檢驗

1. 在補體缺損的診斷檢查中，CH50 是絕佳的篩檢項目，但血液檢體需要謹慎處理。使用 AH50 檢驗可篩檢替代路徑缺乏，若要鑑別缺乏的特定組成成分，需要在研究或專門實驗室中分析。
2. HAE 診斷的實驗室和基因檢查。
最初篩檢臨床呈現反覆性血管性水腫疑似患者的 C3 和 C4 血清濃度，如果病人顯示正常的 C3 血清濃度但是低下的 C4 血清濃度，會繼續進行 C1-INH 的檢查。如果 C1-INH 血清濃度下降則為 HAE 病人；如果 C1-INH 血清濃度正常，接著我們可以進行 C1-INH 的功能活性檢查來確定診斷是否為遺傳性血管水腫病人。也可以進行遺傳性血管水腫病人的 *SERPING1* 基因序列突變分析來確定診斷。

表廿六、補體缺損的實驗室檢查及可能的診斷

CH50 測定分析	AH50 測定分析	可能的診斷
正常	正常	正常
正常	低	Properdin 缺乏
正常	0	B 因子或 D 因子缺乏
低	正常或低	可能消耗，調節性組成成分 (H 因子、I 因子) 可能缺損
0	正常	C1、C2 或 C4 可能不存在
0	0	C3 或 C5-C9 可能不存在

處置、預防、併發症及長期監測

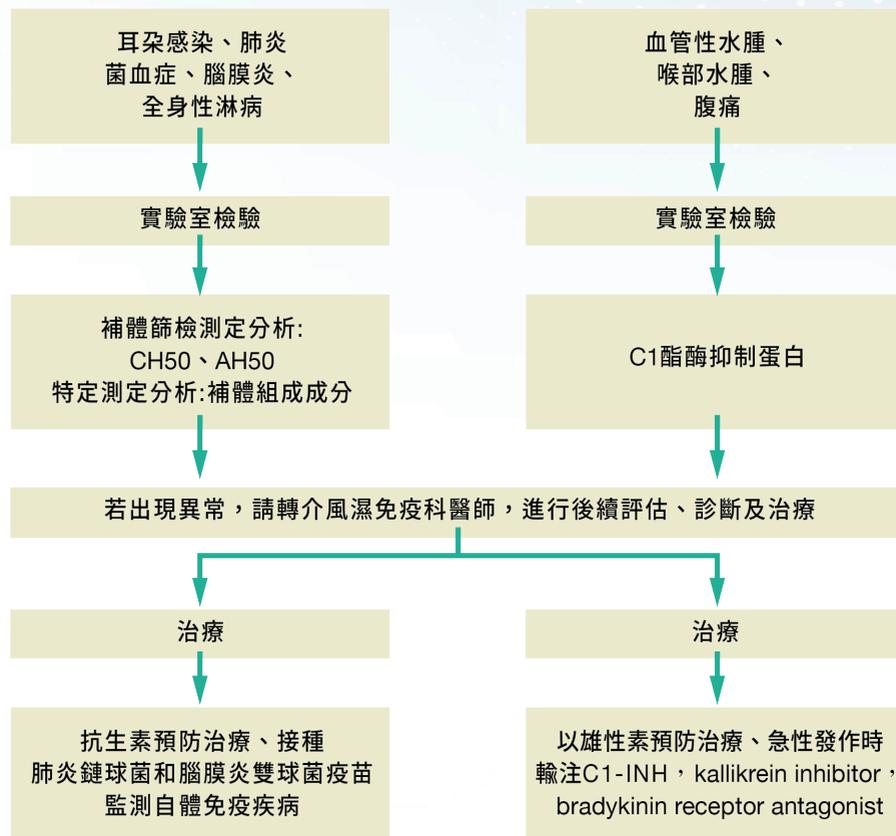
1. 抗生素預防治療可能適用於所有補體缺損的患者。
2. 建議接種腦膜炎雙球菌疫苗及肺炎鏈球菌疫苗。所有補體缺損的患者，皆應接種 Prevenar® 或 Pneumovax® 或兩者同時施打，以預防肺炎鏈球菌感染。
3. 補體缺損的併發症包括自體免疫疾病，尤其是全身性紅斑性狼瘡、類狼瘡症候群、腎絲球腎炎，及感染。
4. Eculizumab 是一種抗 C5 抗體，可有效緩解補體功能異常患者的症狀，包括 aHUS 及 PNH 之患者。

目前台灣可以處方的 HAE 治療藥物

在台灣，我們有雄激素（danazol），抗纖維蛋白溶解藥（效果有限），新鮮冷凍血清（FFP）及 C1INH（Berinert®，Haegarda®，預計 2020 年上市）可供病人使用。至於腎上腺素，抗組織胺及類固醇等藥物對遺傳性血管水腫沒有明顯的幫助。另外遺傳性血管水腫的病人須避免使用血管張力素轉換酶抑制劑及口服避孕藥，對於短期預防應避免接觸誘發因子包括牙科手術、外科手術和緊張壓力生活事件。

補體缺損症

圖廿七、補體缺損症的診斷及治療流程



參考文獻

1. *Complement Deficiencies, in Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases 89-94 (Immune Deficiency Foundation, 2013).*
2. *Complement Defects, in Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, Edn. third edition (Immune deficiency foundation, 2015).*
3. 徐世達醫師 遺傳性血管性水腫 (HAE)- 台灣診療指引簡版。(台灣氣喘衛教學會)。
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Nov;136(5):1186-1205.e1-78.
5. Kinoshita, T. Congenital Defects in the Expression of the Glycosylphosphatidylinositol-Anchored Complement Regulatory Proteins CD59 and Decay-Accelerating Factor. *Seminars in hematology* 55, 136-140, doi:10.1053/j.seminhematol.2018.04.004 (2018).
6. Puissant-Lubrano, B. et al. Alternative complement pathway hemolytic assays reveal incomplete complement blockade in patients treated with eculizumab. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 183, 1-7, doi:10.1016/j.clim.2017.06.007 (2017).



抗細胞激素自體抗體

Phenocopies of Inborn Errors of Immunity

抗細胞激素自體抗體可能引起後天免疫缺損，肺部肺泡蛋白質症 (Pulmonary alveolar proteinosis) 和血液疾病症候群 (Hematologic syndromes)。

自體抗體方面的進展包括了干擾素 γ ，顆粒細胞 - 巨噬細胞刺激因子 (GM-CSF) 和第一型干擾素的自體抗體。干擾素 γ 自體抗體可抑制 IL-12 的製造，引起長期的遺傳型易感染分枝桿菌疾病表型。臨床上，所有患者至少有一次非結核分枝桿菌感染。預後從致命感染到完全康復都有。台灣於 2016 年報告 46 個瀰漫性非結核分枝桿菌的成人病患中，45 個病人 (97.8%) 有干擾素的自體抗體，病患的平均年齡 58.6 歲，頸部淋巴腫為最常見的臨床表現 (81.8%)，內分泌方面的問題為主要的合併症，其中 4 個病人有惡性腫瘤，都是源自於 T 細胞 / 巨噬細胞譜系，28 個病患 (62.2%) 有皰疹的病史，18 個病患 (40.0%) 有沙門桿菌感染的病史，其中沒有死亡病例。干擾素 γ 自體抗體和基因 HLA-DRB1*16:02 與 HLA-DQB1*05:02 有關。干擾素可用於治療抗干擾素 γ 自體抗體，但治療反應較差。GM-CSF 的自體抗體與瀰漫性的隱球菌屬和感染有關，會造成後天性肺部肺泡蛋白質症。嚴重複合型免疫缺陷可能與複雜的抗細胞激素模式有關，抗第一型干擾素自體抗體的出現與嚴重的病毒感染史相關。

在風濕性疾病中，已經有文獻報導了高達 27% 的 SLE 患者血清中針對第一型和第二型干擾素的自體抗體，且抗干擾素 γ 自體抗體與干擾素相關基因表現相關。乾燥症候群 (primary Sjögren syndrome) 和全身性紅斑性狼瘡病人相同，有顯著過量的抗干擾素和 IP-10 (interferon-responsive chemokine interferon-inducible-protein-10) 的自體抗體。

▪ 參考文獻

1. Barcenas-Morales G, Jandus P, Doffinger R. Anticytokine autoantibodies in infection and inflammation: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;16(6):523-529.
2. Chi CY, Chu CC, Liu JP, et al. Anti-IFN-gamma 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*. 2013 Feb 21;121(8):1357-1366.
3. Chi CY, Lin CH, Ho MW, et al. Clinical manifestations, course, and outcome of patients with neutralizing anti-interferon-gamma autoantibodies and disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(25):e3927.
4. Gupta S, Tatouli IP, Rosen LB, et al. Distinct Functions of Autoantibodies Against Interferon in Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Analysis of Anticytokine Autoantibodies in Common Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jul;68(7):1677-1687.
5. Ku CL, Lin CH, Chang SW, et al. Anti-IFN-gamma autoantibodies are strongly associated with HLA-DR*15:02/16:02 and HLA-DQ*05:01/05:02 across Southeast Asia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar;137(3):945-948.e8.
6. Kuo CY, Wang SY, Shih HP, et al. Disseminated Cryptococcosis Due to Anti-Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Autoantibodies in the Absence of Pulmonary Alveolar Proteinosis. *J Clin Immunol*. 2017 Feb;37(2):143-152.
7. Lee WI, Huang JL, Wu TS, et al. Patients with inhibitory and neutralizing auto-antibodies to interferon-gamma resemble the sporadic adult-onset phenotype of Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD) lacking Bacille Calmette-Guerin (BCG)-induced diseases. *Immunobiology*. 2013 May;218(5):762-771.
8. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc*. 2011 Dec;110(12):750-758.

抗細胞激素自體抗體

9. Ramakrishnan KA, Rae W, Barcenas-Morales G, et al. Anticytokine autoantibodies in a patient with a heterozygous NFKB2 mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Apr;141(4):1479-1482.e6.
10. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med.* 2012 Aug 23;367(8):725-734.

台灣原發性免疫缺損症指引

Taiwan Primary Immunodeficiency Guideline

發行單位 / 台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

地址 / 100 台北市中正區衡陽路 6 號 8 樓 807 室

電話 / 02-2311-4670

傳真 / 02-2311-4732

發行人 / 楊曜旭

總編輯 / 王麗潔

編輯顧問 / 李文益 | 謝奇璋

編審 /

王志祿 | 王壯銘 | 王玲 | 牛震廣 | 呂克桓 | 吳維峰 | 吳克恭 | 林應然 | 邱益煊 | 周正成 |

洪志興 | 陳力振 | 姚宗杰 | 孫海倫 | 徐世達 | 傅令嫻 | 楊崑德 | 葉國偉 | 蔡易晉 | 謝奇璋

作者 /

吳昭儀 | 林宣辰 | 俞欣慧 | 胡雅喬 | 高峻凱 | 陳志安 | 張鈴偲 | 雷偉德 | 顧明修

發行日期 / 西元 2020 年 9 月

若有指正請洽台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

版權所有 翻印必究

Taiwan Academy of Pediatric
Allergy Asthma Immunology



臺灣兒童過敏氣喘免疫
及風濕病醫學會