



~彰化基督教醫院罕見疾病電子報~

第四十四期

發行單位：彰基罕見疾病照護委員會，彰基罕病關懷暨研究小組，遺傳諮詢中心，罕病防治中心，彰基原力醫學院

【彰基罕見疾病照護委員會-訊息分享】：

▶院內訊息:

1. 110年第四次罕見疾病課程- Hereditary Spastic Paraplegia, HSP遺傳性痙攣性下身麻痺

講師：歐陽豪醫師

時間：110/05/03(一)中午12：00-13：30

地點：教學研究大樓 五樓圖書館會議室

報名網址：<http://eform2.cch.org.tw/eduweb/index.html>

2.國健署罕見疾病照護服務計畫新增聘一位定期專案個案管理師陳汝珍(連絡分機:4749)·成為二位·與罕病照護團隊成員·增進罕病病友照護服務。

▶會議訊息:

台灣神經罕見疾病學會「Transthyretin 類澱粉沉積症治療之新境界」學術研討會

(1) 日期：2021年5月23日(星期日)

(2) 主辦單位：台灣神經罕見疾病學會

(3) 地點：台北喜來登大飯店 B2 喜廳

(4) 報名網址：<https://sites.google.com/view/ttramylodosis>

2021 台灣罕見疾病研究暨照護學會-夏季研討會

(1) 主題：罕見疾病照護之研究分享

(2) 時間：2021年6月19日(星期六) AM9:00-11:00

(3) 主辦單位：中國醫藥大學針灸所/台灣罕見疾病研究暨照護學會

(4) 地點：中國醫藥大學立夫教學大樓11樓討論室二(台中市學士路91號)

(5) 免費自由參加

2021臺灣粒線體醫學暨研究學會年會暨學術研討會-Mitochondrial Pathophysiology and Mitochondria-Targeted Medicine

(1) 日期：2021年06月26日(星期六)

(2) 主辦單位：臺灣粒線體醫學暨研究學會

(3) 地點：國立台灣大學醫學院R102演講廳

(4) 報名網址：<https://reurl.cc/e9A6Xx>



## 1. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：D80.5

◎ 高免疫球蛋白 M 症候群 (Hyper-IgM Syndrome)

彰化基督教醫院諮詢醫師：兒童醫院兒童過敏免疫風濕科 高峻凱

疾病影音介紹：[http://www2.cch.org.tw/trdrc/Babynews\\_detail.aspx?ID=7101](http://www2.cch.org.tw/trdrc/Babynews_detail.aspx?ID=7101)

### 疾病發展與遺傳診斷現況

彰化基督教醫院

兒童醫院兒童過敏免疫風濕科 高峻凱醫師

#### 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 (1)。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) 缺陷，因此亦被稱做 Immunoglobulin Class-switch Recombination Deficiencies。特徵是血清中低濃度 (無) IgG、IgA 和 IgE。然而 IgM 的濃度卻是正常甚至增加 (2)。HIGM 是一群異質性且罕見的遺傳性原發性免疫缺乏 (PID)。

#### 分型：

在 2017 年 IUIS (International Union of Immunological Societies) 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 NI/elevated IgM and Normal Numbers of Bc) (3)。然 B 細胞執行免疫球蛋白類型轉換需來自 T 細胞的訊息，因此 HIGM 亦可是 T 細胞的功能缺損所致 (Combined Immunodeficiencies)。故 2017 IUIS 的 PID 分型並無法將 HIGM 做完整描述。較佳的方式，也許是將 HIGM 獨立成免疫球蛋白類型轉換缺失症後再依致病機後進行次分型 (4)。

#### 流行病學：

HIGM 約佔所有原發性免疫缺乏患者的 0.3-2.9%，患病率因不同種族而異。西班牙的國家統計，HIGM 的發生率是每 2 千萬活產嬰兒發生 1 個個案 (5)。而美國從 1984 年到 1993 年的統計結果是 X-HIGM (後述) 的盛行率為每 1 千萬個

活產嬰兒中就有 1 名患者(6)。

### 致病機轉 —

從骨髓製造且釋出到血液的初始 B 淋巴球 (naïve B cells) 細胞膜上只表現 IgM+ 及 IgD+，得進行免疫球蛋白類型轉換重組，將免疫球蛋白的  $\mu$  重鏈由不同生物特性的其他同型重鏈取代，產生 IgM 以外的同型免疫球蛋白。雖說 B 淋巴球在多糖體(Polysaccharides)刺激下能進行 CSR，但沒有 T 淋巴球 (CD4 T Helper Cells)協助所製造出的 IgG 功能有限，且活化後的 B 淋巴球不具有記憶性。

因此，T 淋巴球和 B 淋巴球在次級淋巴組織的接觸及訊息傳遞 (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。除了細胞激素會刺激 B 細胞進行特定型別的免疫球蛋白類型轉換重組，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- $\kappa$ B) 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, 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 (可參閱 SCID 章節)。當涉及此過程的相關蛋白或酵素出問題時，將會造成 HIGM (圖 1.)。簡述 HIGM 相關的致病機轉如下，讀者可閱讀 Reza Yazdani 於 2019 的 Review article 獲得更完整的資訊 (7)：

#### 1. T 細胞：

- I. 無法活化：中繼蛋白 SAP (signaling lymphocyte activation molecule (SLAM)-associated protein)突變。
- II. Co-stimulate molecular 突變：CD40 配體 (CD40L)或 ICOS 突變。

#### 2. B 細胞：

- I. BCR 訊息改變：包括 CD19 突變、PIK3 訊息傳遞方式改變使 T 細胞衰老 (senescence)、BTK 及 PLC $\gamma$ 2 蛋白突變等。
- II. Co-stimulate molecular 缺乏或其下游 IKK-NF $\kappa$ B 訊息無法傳遞：CD40 缺乏、NF-kappa-B essential modulator (NEMO)蛋白突變等。
- III. CSR 及 SHM 無法完成：
  - A. 缺乏必要酵素: AID 及 UNG 基因突變。
  - B. 無法完成 V(D)J recombination : RAG 突變。
  - C. DNA 修補無法完成:包含 MSH2、MSH6、INO80、ATM 等相關蛋

白質突變。

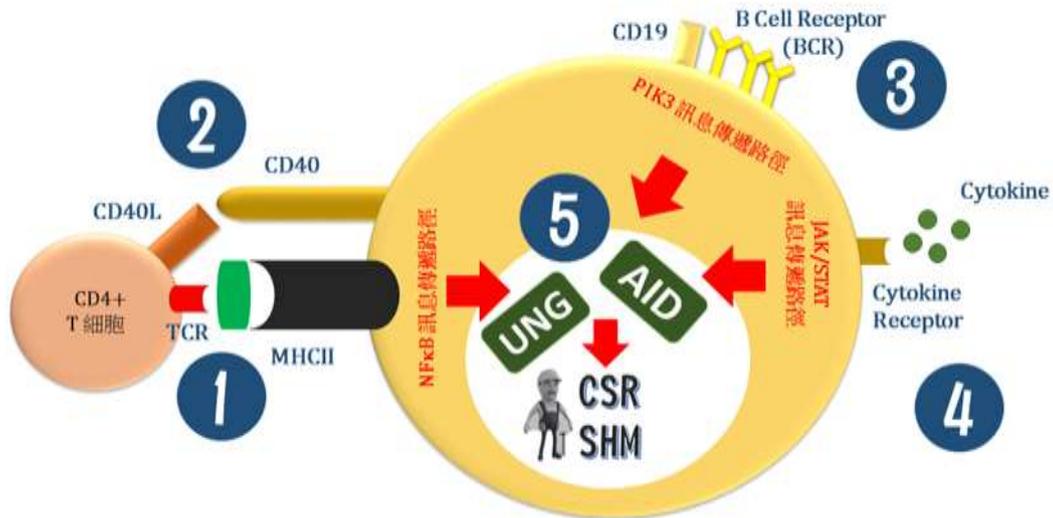


圖 1. B 細胞產生類型轉換重組的卡通圖。CSR 及 SHM 的過程包含 V(D)J recombination · Bind to mismatch bases · Nucleotide excision 及 DNA repair。

**遺傳學:**最常見的 HIGM 為 X 性聯遺傳的 CD40LG 基因 (也稱為 TNFSF5) 突變, 佔了 HIGM 的 65-70%(8)。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:  
**HIGM1 及 HIGM3:**

傳統上 CD40L 突變為 HGM1, CD40 缺乏則稱為 HGM3。HIGM1 及 HIGM3 屬複合型免疫缺乏, 有相似的臨床表徵。三分之二的 CD40L 缺乏患者會有白血球低下 (Neutropenia) (9), 二者臨床上容易感染外覆莢膜細菌(如肺炎鏈球菌及流感嗜血桿菌)而造成復發的鼻竇炎和肺部感染 (6)。此外, 出生後幾個月內也可能發生肺囊蟲屬、隱孢子蟲屬、組織漿菌屬造成的感染伺機性感染。三分之一的患者會發生慢性腹瀉導致生長遲緩。HIGM1 及 HIGM3 的病患也會因巨細胞病毒 (CMV)及微小隱孢子蟲 (Cryptosporidium parvum) 感染而造成肝膽疾病 (Liver/biliary tract disease)(10)。

亦曾有腸病毒腦膜腦炎及 JC 病毒造成的進行性多灶性白質腦病 (Progressive multifocal leukoencephalopathy) 等案例 (11)。CD40L 缺乏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, 已有產生淋巴瘤的案例。

## HIGM2 :

傳統上 AID 缺乏為 HIGM2。其臨床產生症狀通常是二歲之後，同樣容易感染外覆莢膜細菌而造成復發鼻竇和肺部感染而形成支氣管擴張症 (Bronchiectasis)。也有腦膜炎、蜂窩性組織炎、淋巴腺炎、胃腸道感染 (Giardia lamblia) 的臨床報告。AID 缺乏會出現淋巴腺體增生的特性，這在 CD40L 缺乏症不會發生。扁桃腺肥大通常十分明顯，可能需要切除扁桃腺。約 20% 的 AID 缺乏患者會發生自體免疫併發症 (12)。

## HIGM4 及 HIGM5 :

AID 缺乏為 HIGM5。傳統上病患診斷上為 HIGM 卻無法歸類在 HIGM1,2,3,5 即歸於 HIGM4。這些病患與 AID 缺乏的臨床表型類似但較輕微，也預期會發生自體免疫的併發症。

傳統分型已逐漸無法涵蓋發現的分子病理機制。例如 CD40 重要的訊息傳遞調控分子 NEMO 突變時，除了 Hyper IgM 的表現，外胚層的發育亦到影響。在臨床會表現圓錐形牙齒 (Conical teeth)、汗線缺乏及少髮。(XHM-ED: Hyper-IgM immunodeficiency, X-lined, with ectodermal dysplasia, hypohidrotic。2017 年 IUIS 原發性免疫缺損分類歸於第二類 - CID with associated or syndromic features。)

表 1. 不同類型的 HIGM 臨床表現整理:

不同基因缺損 HIGM 的臨床表現

	CD40L Deficiency (HIGM1)	CD40 Deficiency (HIGM3)	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

### 診斷：

當病患臨床表現如上所述，且血清呈現低 IgG、低 IgA、低 IgE 且正常或上升 IgM 時，可進一步檢測對常規的疫苗注射(例如破傷風、白喉和 B 型流感嗜血桿菌)是否有產生抗體。有能力的實驗室可進檢測證實血液 B 細胞中已進行 CSR 的比例接近零(IgD-CD27+)。所有的 HIGM 最終都希望能進行基本分析找到突變點(Mutation analysis)。以上是所有 HIGM 在診斷上的通則。不同臨床分類的 HIGM 在診斷細則上稍有不同，如下簡述：

### CD40L 缺乏：

1. 皮膚上第四型延遲性 T-細胞反應測試為無反應。
2. 患者體外 T 細胞對 phytohemagglutinin (PHA) 及 concanavalin A (ConA) 等有絲分裂刺激物質增生反應正常但對召回抗原 (Recall Antigen)反應低。
3. 患者週邊血受刺激後無法分泌 T helper cell type (TH1)細胞激素。
4. 兒童或成人患者的體外 T 細胞接受 Phorbol myristate acetate (PMA) 及 ionomycin (ConA) 刺激後無法表現 CD40L (細胞流式儀)。

\* \* 新生兒和 6 月以下的嬰兒診斷 CD40L 缺乏主要是依據基因檢測。因為此時 CD4+ T 淋巴球表現 CD40L 的能力原本就較低。

### CD40 缺乏

1. 分析 B 細胞及單核球表面的 CD40 表現 (無需刺激)。

診斷 HIGM 需注意的是，新生兒和小月四個月的嬰兒體內可能殘留少量源自母體的血清 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 (400-600mg/month)，免疫球蛋白可有效減少鼻竇炎、肺部感染及支氣管擴張症的風險。HIGM 患者若有自體免疫表現，需要使用免疫抑制療法。不同類型的 HIGM 相關併發症治療分述如下：

### CD40L 及 CD40 缺乏：

因為屬於複合型免疫缺乏，治療相對複雜。對於**伺機性感染**，Trimethoprim-cotrimoxazole 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**嗜中性白血球低下**則可皮下注射重組人類顆粒性白血球聚落刺激因子 (rhG-CSF)。異體造血細胞移植(HCT)是 CD40L 或 CD40 缺乏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。

**AID 和 UNG 缺乏及 HIGM4：**正發展基因治療中。

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



## 高免疫球蛋白M症候群的中醫觀

彰化基督教醫院

中醫部 邱重閔兼任醫師

中國醫藥大學中西醫結合研究所博士班

Hyper IgM syndrome相當罕見，主要實驗室檢驗異常是IgM偏高，而其他抗體IgG、IgA等偏低。身體的B cell從骨髓造出後，即有IgM抗體，後來慢慢轉化成IgG、IgA、IgE等等。常見的HIGM1型或2型，容易有encapsulated bacteria infection，如鼻竇炎或肺炎等，這種在中醫分類均屬於肺（鼻為肺之外竅），即“肺”的抵抗力比較差。後續病人也可能出現腦部的病毒感染，腦感染的症狀可能出現的症狀中醫也常論述為“風”，像是“中風”，風邪侵犯人體也是首先犯到“肺”，因為“肺”所包涵的呼吸道、皮膚等為體表第一層的防禦力。當然這種屬於先天的疾病，中醫都必須同時歸類於“腎”的範疇，即有“腎精不足”的先天體質。不過這一類型的感染常常是病毒感染，或者是免疫力不足的伺機性感染，因此中醫治療上的概念會著重提升免疫力，或許是溫陽、或許是補腎、或許是補血滋陰等等，不論是在急性感染期或平時保養期間，都秉持此原則。

所以綜合以上，此病的體質應當分類為肺腎不足，一般保養上會建議要著重營養的補充(補腎)，以及肺氣的強化(運動)，嬰幼兒的保養即在合適環境下讓他/她活動量充足，飲食上要注意均衡。切勿過度餵食，傷了脾胃，影響到腎氣的補充。另外勿過度保暖而導致流汗過多，中醫認為會傷陰耗氣，也間接造成免疫力降低。



參考文獻：

1. Rosen FS, Kevy SV, Merler E, Janeway CA, Gitlin D. Dysgammaglobulinaemia and recurrent bacterial infection. *Lancet*. 1961;1(7179):700.
2. Qamar N, Fuleihan RL. The hyper IgM syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(2):120-30.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-43.
4. Durandy A, Kracker S. Immunoglobulin class-switch recombination deficiencies. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):218.
5. Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Espanol Boren T, Raga Borja S, Fontan Casariego G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *J Clin Immunol*. 1997;17(4):333-9.
6. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(6):373-84.
7. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol*. 2019;198:19-30.
8. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol*. 2010;149(2):167-80.
9. Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, Moazzami K, Kashef S, Abolhassani H, et al. Clinical and laboratory findings in hyper-IgM syndrome with novel CD40L and AICDA mutations. *J Clin Immunol*. 2009;29(6):769-76.
10. Rahman M, Chapel H, Chapman RW, Collier JD. 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):204-8.
11. Suzuki H, Takahashi Y, Miyajima H. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating X-linked hyper-IgM syndrome in an adult. *Intern Med*. 2006;45(20):1187-8.

12. Quartier P, Bustamante J, Sanal O, Plebani A, Debre M, Deville A, 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;110(1):22-9.