

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.15.001
文章编号: 1005-8982 (2022) 15-0001-07

专家述评

卡介苗与儿童原发性免疫缺陷病

贺建新

(首都医科大学附属北京儿童医院 呼吸一科, 北京 100045)

摘要: 卡介苗是来源于牛结核分枝杆菌的经多次传代培养的毒力减弱的活疫苗, 可预防儿童结核的严重形式如粟粒性肺结核和结核性脑膜炎。几种儿童原发性免疫缺陷病对卡介苗疫苗株敏感。该文介绍重症联合免疫缺陷病、慢性肉芽肿病、呈孟德尔遗传的分枝杆菌病的发病率、发病机制、临床表现, 尤其重点介绍与卡介苗相关的疾病特点、治疗原则及预后。探讨该类脆弱儿童避免接种卡介苗的可能策略。

关键词: 卡介苗; 儿童; 原发性免疫缺陷病; 重症联合免疫缺陷病; 慢性肉芽肿病; 呈孟德尔遗传的分枝杆菌病

中图分类号: R725

文献标识码: A

Bacille Calmette-Guérin and primary immunodeficiency in Children

Jian-xin He

(The First Department of Respiration, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

Abstract: Bacillus-Calmette Guérin (BCG) vaccine is a live attenuated strain of *Mycobacterium bovis* (M. bovis) subsp. Intradermal BCG vaccination can prevent severe types of tuberculosis in children such as millitary tuberculosis of lung or tuberculous meningitis. Children with several primary immunodeficiencies are susceptible to BCG vaccines. The prevalence, pathogenesis, clinical manifestations for severe combined immunodeficiency, chronic granulomatous disease, and Mendelian susceptibility to mycobacterial disease will be reviewed. More attention will be paid on features, treatment, and prognosis of BCG diseases in children with such primary immunodeficiencies mentioned above.

Keywords: Bacille Calmette-Guérin; children; primary immunodeficiency diseases; severe combined immunodeficiency; granulomatous disease, chronic; Mendelian susceptibility to mycobacterial disease

卡介苗 (Bacille Calmette-Guérin, BCG) 是来源于牛结核分枝杆菌的经多次传代培养的毒力减弱的活疫苗, 可预防粟粒性肺结核和结核性脑膜炎。几种儿童原发性免疫缺陷病 (primary immunodeficiency disease, PID) 对 BCG 疫苗株敏感。本文介绍重症联合免疫缺陷病 (severe combined immunodeficiency, SCID)、慢性肉芽肿病 (chronic granulomatous disease, CGD)、呈孟德尔遗传的分枝杆菌病 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease,

MSMD) 的发病率、发病机制、临床表现, 尤其重点介绍与 BCG 相关的疾病特点、治疗原则及预后。探讨该类脆弱儿童避免接种 BCG 的可能策略。

1 BCG 及 BCG 病

1.1 BCG

分枝杆菌、棒状杆菌及诺卡菌共同组成放线菌家族中的单系分类单元。这些革兰阳性菌的分枝菌酸组成蜡样细胞壁, 具有抗酸及抗乙醇特性,

收稿日期: 2022-07-17

使之与其他细菌区别。棒状杆菌大多寄生于人或动物鼻腔、咽喉、外耳道、外阴、泌尿道和皮肤等处,大多为条件致病菌。诺卡菌为需氧菌,存在于土壤,接触后感染局部皮肤,吸入后感染肺部,若存在免疫缺陷则发生播散感染。分枝杆菌具有独一无二的生化途径,使之与棒状杆菌及诺卡菌区别。分枝杆菌多样化明显,具有 85 个不同的属。基于 16s RNA, RNA 聚合酶(*RpoB*), *hsp65* 基因测序,可迅速鉴定属并建立系统进化树。根据体外培养表型可分为强毒力和弱毒力、慢生长和快生长分枝杆菌。结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)属于强毒力慢生长分枝杆菌。也有几种 BCG 疫苗株, BCG 属于弱毒力慢生长分枝杆菌。环境分枝杆菌(*environmental mycobacteria*, EM)中 EM. *ulcerans* 毒力稍强,其他属于弱毒力分枝杆菌,其中慢生长 EM 包括 *M. avium*、*M. kansasii*、*M. szulgai* 等,快生长 EM 包括 *M. chelonae*、*M. abscessus*、*M. peregrinum*、*M. smegmatis*、*M. fortuitum* 等。大部分分枝杆菌是环境中自由生长的腐生菌。在饮用水供应系统的标本中倾向于检测到鸟分枝杆菌,生物膜上可检测到胞内分枝杆菌。分枝杆菌从未在健康人的皮肤或黏膜获得培养, MTB 和 BCG 从未在环境中获得鉴定^[1-3]。

BCG 疫苗株源于 1921 年获得的牛结核分枝杆菌,经多次传代培养后毒力减弱,国内常用的为丹麦菌株。需要特殊的培养基和延长的培养时间来最大化 BCG 的产量。BCG 缺乏差异 1 区(*region of difference 1*, RD1),该区域编码早期分泌抗原 6 (ESAT-6)和培养滤液蛋白 10 (CFP-10), BCG 感染不会刺激效应 T 细胞分泌 γ 干扰素 (IFN- γ)^[4]。

1.2 BCG 病

BCG 被认为是最安全的疫苗之一,但仍有少部分儿童接种后出现 BCG 感染,即 BCG 病。BCG 皮内接种的最初皮肤损伤为注射部位 5~15 mm 的红色浸润,2~3 周后变为蓝红色的脓疱,4~6 周后出现溃疡、引流和渗出性结痂形成,最后中心结痂遗留小的残留疤痕。BCG 接种经常引起局部反应,严重或长期并发症少见。局部反应包括中度同侧腋下或颈部淋巴结肿大 (BCGitis)、接种部位浸润及随后脓疱形成,这些反应可持续至接种后 3 个月。略严重局部反应包括接种部位溃疡、局部化脓性淋

巴结炎伴引流窦道形成及在接种部位干酪损伤或脓汁引流,这些特征可在接种后 5 个月出现,持续数周。最严重的并发症是播散性 BCG 感染 (BCGosis),最常见播散性感染是 BCG 骨髓炎,通常出现于接种后 4 个月~2 年^[5]。

BCG 不良事件被定义为:接种处愈合时间长,不愈合或病损广泛;愈合后瘢痕 ≥ 10 mm;注射部位化脓 ≥ 10 mm;腋下淋巴结肿大 ≥ 15 mm;化脓性腋下淋巴结炎;BCG 骨髓炎或 BCGosis。根据感染距离将 BCG 病分类:①局部:接种部位局部病损,接种部位脓肿直径 ≥ 10 mm 或严重疤痕溃疡。②区域:接种部位之外的任何区域淋巴结受累,同侧腋下、锁骨上、颈部和上臂, ≥ 15 mm,包括肿大、化脓和窦道形成(小于 1 岁同侧腋下淋巴结受累不太可能与其他因素相关,锁骨上和颈部淋巴结受累需除外其他因素)。③远距离:局部或区域之外的部位受累,至少 1 个远隔部位受累如肺分泌物、脑脊液、尿、骨髓和远距离的皮肤。④播散:大于 1 个远隔部位受累,和/或至少 1 次血或骨髓培养阳性(远距离和 BCGosis 在 HIV 或免疫受损儿童症状可不典型,需保持高度警惕)^[6-7]。远距离 BCG 不良事件和 BCGosis 被认为是潜在免疫缺陷的指征。

2 BCG 病与儿童 PID

2.1 PID 的定义及分类

PID 是指原发的免疫系统的免疫器官、免疫活性细胞(如淋巴细胞、吞噬细胞)及免疫活性分子(如免疫球蛋白、淋巴因子、补体和细胞膜表面分子)发生缺陷引起的某种免疫反应缺失或降低,导致机体防御能力普遍或部分下降的一组临床综合征。最新的 PID 分为 10 类:①联合免疫缺陷:T 细胞缺陷、B 细胞正常重症联合免疫缺陷病 (T^+B^+ severe combined immunodeficiency, T^+B^+ SCID), T 细胞和 B 细胞均缺如 SCID (T^-B^- SCID),病情相对较轻的联合免疫缺陷病 (combined immunodeficiency disease, CID);②具有综合征特点的联合免疫缺陷;③以抗体为主的免疫缺陷;④免疫失调性疾病;⑤先天性吞噬细胞数量和/或功能缺陷;⑥固有免疫缺陷;⑦自身炎症性疾病;⑧补体缺陷;⑨骨髓衰竭;⑩PID 拟表型^[8]。

2.2 BCG病的危险因素

皮肤损伤和医院接种容易发生 BCG/EM 感染, 其他容易感染的各种获得性免疫缺陷包括艾滋病、毛细胞白血病、骨髓和器官移植。人类遗传异常容易导致 BCG/EM 疾病发生, 如囊性纤维化患者经常受累慢性呼吸道 EM 感染。播散性 BCG/EM 病几乎无一例外提示潜在的孟德尔遗传异常, 该类疾病分为两组: 经典的 PID 和 MSMD^[9]。

3 与 BCG 相关的儿童 PID

3.1 SCID

SCID 包括一组遗传决定的 T 淋巴细胞 (以下简称 T 细胞) 分化障碍性疾病。不同分子缺陷导致 T 细胞发生内在损伤, 同时伴有其他造血细胞系分化异常。根据 SCID 发病机制分为: 抗原受体基因重组 (RAG、Artemis、Lig4、PRKDC); T 细胞受体信号 (CD3、CD45、ZAP70、ORAI1、STIM1); T 细胞分化 (IL-2RG、IL-7RA、JAK3、ADA、PNP、AK2); 胸腺发育和胸腺 T 细胞输出 (CATCH22、FOXP1、CORONIN-1A)。根据 SCID 免疫表型分为: T⁻B⁻ (RAG、ADA); T⁻B⁺ (IL-2RG、JAK3); T⁻B⁺NK⁺ (IL-7RA、CD3D、IL-2RA、PNP); T⁺B⁺ NK⁺ (ZAP70)^[10]。

美国的新生儿筛查发现, SCID 发病率为 1/5.8 万, 远高于既往回顾性诊断的 1/10 万^[11]。由于 SCID 患儿缺乏成熟的 T 细胞, 不出现获得性免疫功能, 机体对多种病原广泛敏感, 其中机会性病原微生物占主导地位。经典 SCID 患儿通常 1 岁内起病, 若不经造血干细胞移植、基因治疗 (IL-2RG、ADA) 或酶替代 (ADA) 治疗, 通常于 2 岁内夭折。实验室检查血常规显示淋巴细胞明显降低, CD3、CD4、CD8 的比例极度降低, CD3 绝对计数 < 100 μ L (也有用 300 μ L 或 500 μ L)。经典 SCID 通常无需其他实验室检查即可获得临床诊断。有 2 种特殊类型 SCID 需要特别关注。一种为减效 SCID 基因突变导致的 Omenn 综合征, 表现为自体 T 细胞在外周的克隆性扩张, 此类细胞表现为活化伴记忆表型, 分泌 Th2 型细胞因子。患儿严重感染同时具有红皮病、肝脾淋巴结肿大、嗜酸性粒细胞升高和 IgE 升高^[12]。另一种为母体 T 细胞经胎盘输注导致的移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD), 临床与 Omenn 综合征难以区别, 免疫表型也近似。SCID 患儿由

于 T 细胞缺陷, 不能及时剔除母体 T 细胞, 其中一半导致轻的 GVHD 表现, 主要累及皮肤和肝脏^[13]。上述两类患儿不具有经典 SCID 的免疫表型, 容易导致漏诊, 需要结合原始 CD4、淋巴增殖功能、 $\gamma\delta$ T 细胞、T 细胞受体 β 链可变区 (TCRVB) 等协助诊断。除上述 2 种特殊情况外, 有时减效 SCID 基因突变可导致非经典 SCID, 患儿 1 岁后起病, 容易合并自身免疫表现, 虽然存活时间延长, 但最终结局不乐观^[14]。此类患儿不具有经典的免疫表型, 亦需要详尽的实验室检查来明确诊断。还有一类患儿, 不符合经典和非经典 SCID, 被定义为 CID, 对此类患儿的治疗是巨大挑战, 在脏器功能损害前给予造血干细胞移植, 可明显改善预后^[15]。

BCG 是细胞内病原菌, 主要寄居于吞噬细胞内。天然免疫, 尤其吞噬细胞的呼吸爆发、IL-12/IFN- γ 轴和 T 细胞免疫在针对分枝杆菌的保护性免疫反应中至关重要。51% 的 SCID 患者出现 BCG 感染, 其中 2/3 为 BCGosis, 1/3 为 BCGitis。SCID 患儿 \leq 1 个月龄接种 BCG 则 BCG 并发症出现率高及具有高的 BCG 并发症相关的死亡率^[16]。SCID 患儿 BCG 病的危险因素是否受高死亡率影响, 结论不一。有研究^[16]发现 CD3⁺T 细胞 \leq 250 μ L 的 SCID 患儿患 BCG 病概率升高 2.1 倍。在母胎植入或 Omenn 综合征, T 细胞的存在不排除 BCG 感染。NK 细胞计数降低和 NK⁻SCID 是造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 前 BCGosis 和 HSCT 后持续 BCGosis 的危险因素, 提示 NK 细胞对 BCGosis 具有保护作用。78 例接种 BCG 的 SCID 患儿无 BCG 病症状, 接受抗 BCG 治疗后 2 例出现 BCG 相关并发症, 无死亡; 160 例有 BCG 病症状并行抗 BCG 治疗的 SCID 患儿 46 例出现 BCG 相关死亡^[16-18]。

3.2 CGD

CGD 最初被定义为儿童致死性肉芽肿性疾病。后来发现患儿中性粒细胞体外可吞噬但不能杀灭金黄色葡萄球菌, 吞噬乳胶颗粒后不能消耗氧和产生过氧化氢, 故发现 CGD 的发病机制为呼吸爆发反应缺陷。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶是呼吸爆发反应的关键酶, 其膜亚单位 (CYBB、CYBA) 及胞浆亚单位 (NCF1、NCF2) 通过定位克隆逐步获得鉴定。吞噬细胞活化后, 胞

浆亚单位与膜亚单位结合,将电子从胞浆侧的 NADPH 传递给空泡或细胞外间隙的氧,产生过氧阴离子。CGD 的国外发病率为 1/20 万~25 万,患儿表现为早发、多发、严重、反复的细菌和真菌感染,在炎症部位形成肉芽肿^[19-20]。

74% 的 CGD 患儿患有 BCG 疾病,CGD 患儿 BCG 疾病平均确诊年龄为 9.22 个月(0~84 个月),80% 患儿在 12 月龄前获得确诊^[21]。BCG 病的一个常见特征是早发年龄,接种后很快观察到接种部位局部脓肿或严重溃疡或局部同侧淋巴结化脓和/或窦道形成。55% 患儿首发表现是 BCG 病,但仅 25% 患儿启动了即刻免疫评估,提示初级保健医生认识的不足;CGD 患儿的 BCG 病中约 2/3 为 BCGitis,1/3 为 BCGosis,24% 患儿只表现 BCGitis;CGD 患儿局部 BCG 感染更常见,具有 BCGosis 的 CGD 患儿,95% 具有局部或非局部淋巴结炎;大部分仅有一个 BCG 病;12% 有一次复发^[21]。BCG 病晚期加重在成人 CGD 患者中少见。日本推荐 BCG 接种年龄为 1 岁,80% 的 X-CGD 患儿在 BCG 病前出现其他严重感染^[22]。BCG 感染不依赖于 CGD 基因型和突变类型。BCGosis 经常见于肺、肝和系统淋巴结,偶见腹膜和肠系膜淋巴结受累。不到 10% 的 CGD 患儿的病理标本中可见细菌加真菌共感染,18% 患儿具有 MTB 和 BCG 共同感染,44% 患儿具有 MTB 感染,24% 患儿仅具有分枝杆菌感染^[21]。CGD 患儿中 MTB 的高出现率大大超过局部儿童发生率,严重度和并发症也超过常见儿童结核病^[21, 23-25]。

动物模型显示,氧化呼吸是人类针对分枝杆菌免疫的重要组成部分^[26]。CGD 患者的吞噬细胞体外不能破坏细胞内的 BCG,提示氧呼吸爆发可限制 BCG 复制^[27]。X 连锁隐性 2 型 MSMD 患者 CYBB 突变特异破坏单核细胞来源的吞噬细胞呼吸爆发可解释 CGD 患者分枝杆菌敏感的细胞水平^[28]。

3.3 MSMD

在没有经典 PID 的相对健康人中,BCG 和 EM 可引起播散性疾病,这个综合征被命名为 MSMD。至今已鉴定出 IFNGR1、IFNGR2、STAT1、IL-12B、IL-12RB1、IRF8、ISG15、CYBB、NEMO 等与此相关的 IL-12/IFN- γ 通路基因,表现为 21 种遗传异常^[29]。

IFN- γ 信号在针对分枝杆菌的天然免疫中起重要作用。分枝杆菌感染后,抗原呈递细胞上的模

式识别受体识别分枝杆菌的不同分子,产生 IL-23 (IL-12p40 和 IL-23p19) 和 IL-18。IL-23 和 IL-18 与自然杀伤细胞上的受体结合,活化 IFN- γ 的产生。IFN- γ 与巨噬细胞和树突状细胞上的受体结合,导致细胞因子 IL-12p70 和抗微生物机制中的各种分子的转录。IL-12p70 是异源二聚体,由 IL-12A 基因编码的轻链 IL-12p35 和 IL-12B 基因编码的重链 IL-12p40 组成。IL-12p40 对 IL-12p70 是非特异的,与 IL-23p19 相关形成 IL-23。IL-12 通过 IL-12 受体(由 IL-12R β 1 和 IL-12R β 2 组成的异源二聚体),刺激 T 细胞和 NK 细胞产生 IFN- γ 。IL-12R β 1 与 TYK2 结合,IL-12R β 2 与 JAK2 结合。复合物的活化促进信号转导和 STAT4 磷酸化,同源二聚体化,移入细胞核诱导 IFN- γ 产生。IFN- γ 受体由 2 个 IFN- γ R1 和 2 个 IFN- γ R2 组成,前者是配体结合链,后者是信号转导链。IFN- γ R1 和 IFN- γ R2 一直与 JAK1 和 JAK2 有关。JAKs 相互磷酸化导致 IFN- γ R1 胞内区酪氨酸 440 磷酸化。酪氨酸 440 是 STAT1 锚位。JAKs 介导 STAT1 酪氨酸 702 和酪氨酸 727 磷酸化,导致磷酸化的 STAT1 分子同源二聚体化。这些磷酸化 STAT1 分子形成复合物,被称为 γ -活化因子(GAF),移入细胞核,与各种基因的启动子结合活化转录。GAF 结合的启动子区被称为 IFN- γ 活化位点(GAS),包括回文一致序列 TTTCCNGG,活化的基因包括 *TNF*、*CXCL11*、*FCGR1A*、各种 IRFs 等^[1-3]。

常染色体隐性(AR)完全性 IFNGR1 缺陷的所有接种 BCG 患儿均有 BCG 病,77% 有 EM 感染,平均年龄 3.1 岁^[30]。分枝杆菌感染易反复,病情严重,无病间隔期短,存活率低,大部分患儿于儿童期死亡,不到 20% 的患儿可存活到 12 岁^[30]。AR 部分性 IFNGR1 缺陷和常染色体显性(AD)部分性 IFNGR1 缺陷患儿病情较 AR 完全性 IFNGR1 缺陷轻,前者大部分出现骨髓炎,后者为分枝杆菌骨髓炎更常见。AR 完全性 IL-12RB1 缺陷最常见,表现为儿童早发的分枝杆菌病和沙门菌病,分枝杆菌病少复发,沙门菌病易复发,临床传递率高,感染谱广,预后不乐观。AR 完全性 IL-12p40 缺陷临床表型与 IL-12R β 1 缺陷高度近似,特征为儿童早发的 BCG 病和沙门菌感染,临床传递率高但不完全,预后不良。IL-12p40 缺陷较以前认为的更常见,具有建立者效应。AD STAT1 功能丧失性缺陷患儿骨髓炎

出现率高, 传递不完全, 预后相对好。其他病例数较少的基因还包括 *AD IRF8 (T80A)*、*NEMO*、*CYBB*、*TYK2* 等。MSMD 患儿的 BCG 病平均发病年龄为 12 个月, 较 SCID 和 CGD 患儿 4~5 月龄延迟^[18]。骨、关节、软组织受累最常见于 MSMD 患儿, 未见非区域淋巴结受累。大部分具有 BCG 病的 MSMD 患儿是由矫形儿科医师推荐就诊发现的^[30-34]。

体外可用全血细胞在活的 BCG、活的 BCG 加 IFN- γ 、活的 BCG 加 IL-12p70 刺激 48 h 后, 用 ELISA 法检测上清液中 IL-12p40、IL-12p70、IFN- γ 水平, 可判断 IL-12/IFN- γ 通路中可能缺陷的具体基因^[35]。*IL-12B*、*IL-12RB1*、*TYK2*、*SPPL2a*、*ISG15* 基因突变导致 IFN- γ 分泌缺陷。*IFNGR1*、*IFNGR2*、*STAT1*、*CYBB* 基因突变导致针对 IFN- γ 反应缺陷。*IRF8* 和 *NEMO* 突变导致 IFN- γ 分泌和反应缺陷。IL-12/IFN- γ 轴功能分析仅在特殊实验室有条件开展。

4 伴有 PID 基础的 BCG 病的治疗及预后

4.1 SCID

SCID 患儿活动 BCG 感染在造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 过程中提供 HSCT 后感染风险和 BCG 炎症反应综合征 (BCG-IS), 是 HSCT 后的可怕并发症, 提示 HSCT 前根除 BCG 感染的重要性。HSCT 前延长抗 BCG 治疗可降低 HSCT 后 BCG 感染风险, 但 SCID 患儿不能延迟 HSCT 直至 BCG 感染根除。接种 BCG 的 SCID 患儿 HSCT 前后抗 BCG 活动感染和 BCG 非症状感染尤其重要。SCID 患儿 HSCT 前 BCG 感染已恢复或改善, HSCT 后也易出现 BCG 感染。具有 BCGosis 的 SCID 患儿 HSCT 后易于出现早发的 BCG-IS。HSCT 后 BCG-IS 的治疗, 除积极抗 BCG 治疗外, 需辅以抗炎治疗 (激素或抗细胞因子治疗)。早发 (2~16 d) 的 BCG-IS 主要出现于 HLA 相合的供者 HSCT 后, 其他出现于 T 细胞重建同时 ($CD3^+T > 500 \mu L$)^[36]。

由于 BCG 天然对吡嗪酰胺耐药, 最常用抗 BCG 感染的联合用药为利福平、异烟肼和乙胺丁醇, 其他常用辅助药物为喹诺酮类 (环丙沙星、左氧氟沙星)、氨基糖苷类 (阿米卡星、链霉素) 和克拉霉素。低水平的异烟肼抵抗见于 BCG 丹麦株 (SSI1331)。接种 BCG 的 SCID 患儿常规单独应用异烟肼预防 BCGosis 无效。HSCT 前 ≥ 2 联早期抗 BCG

治疗局部 BCG 感染或无 BCG 感染的接种 BCG 的 SCID 患儿, 及时 HSCT 可避免 BCGosis 出现。HSCT 前抗 BCG 至少 6 周, HSCT 后平均 12 周 (1~31 个月)。有研究建议用更积极的 4 联或更多药物治疗 PID 患者的 BCG 病直至完全恢复, 然后继续预防性应用 2 联药物, 直至 HSCT 后达到免疫重建^[37]。

4.2 CGD

异烟肼和利福平可成功治疗 CGD 患儿的 BCGitis。BCGosis 需要增加其他药物治疗。一些 CGD 患儿未治疗 BCGitis, 无患儿出现 BCG 感染加重。尽管 CGD 患儿未经治疗 BCG 感染也可改善, 但鉴于有 BCGosis 的 CGD 患儿 10 年存活率为 34%, 有 BCG 感染的 CGD 患儿的死亡率为 50%^[22], 笔者建议 CGD 患儿若有活动 BCG 感染, 应该积极行抗 BCG 治疗, 有助于将 BCG 的载量降到最低, 防止将来再活化。在移植前具有 BCG 感染的 CGD 患儿, HSCT 后无 BCG 感染复发或出现 BCG-IS^[22]。

4.3 MSMD

完全性 IFNGR 缺陷患者预后极差, 无很好方法扩大关键细胞因子通路, 积极的长期的抗分枝杆菌治疗很关键, 数例患者骨髓移植治愈。部分性常染色体显性 IFNGR1 缺陷患者由于残留 IFNGR1 活性使病灶局限 (骨髓炎), 对 IFN- γ 治疗仍然有反应, IFN- γ 和预防性抗生素可成功治疗感染。IL12B/IL12RB1 缺陷患者保留对 IFN- γ 反应性, IFN- γ 治疗有效, 首次分枝杆菌感染治愈后, 是否需预防用抗生素不清楚, 在随访中发现分枝杆菌感染很少再复发^[38]。

5 BCG 接种益处与疾病风险的权衡

BCG 接种可有效预防儿童严重结核病, 如粟粒性肺结核和结核性脑膜炎^[39]。中国为结核分枝杆菌感染高流行国家, BCG 的预防作用不可或缺。在很多国家, 新生儿 BCG 包含在标准的疫苗程序中, 鉴定出和使潜在风险儿童避免接种 BCG 具有挑战性。新生儿接种前应详细询问家族史。在产前孕妇随访中常规开展疫苗相关并发症的预警。但在中国, SCID 患儿的阳性家族史 $< 10%$ ^[40]。将 SCID 纳入新生儿筛查, 待 Trecs 结果出来后再接种 BCG 是一种合理的选择。延迟 BCG 接种存在出生后错失接种机会使覆盖率下降和在未有 BCG 疫苗保护时

间段出现可预防疾病的潜在风险。结核性脑膜炎出现年龄为 23~49 个月,几个病例出现于 6 月龄内,中位时间 12~24 个月,可见在 6 月龄内出现 BCG 可预防的分枝杆菌病是极其少见的。在结核感染高流行国家,早发现、早治疗和有效隔离活动结核感染的育龄妇女及家庭成员是降低新生儿结核分枝杆菌暴露的关键。更安全有效的 BCG 疫苗是一条选择途径,对其的研究已在开展,但是其是否能替代目前普遍应用的减毒 BCG,尚需时间来验证。合适的 BCG 接种策略需要政府卫生保健部门来制定,既保证接种的覆盖率,又能避免高危人群接种 BCG^[41]。

参 考 文 献 :

- [1] CASANOVA J L, ABEL L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model[J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 581-620.
- [2] FORTIN A, ABEL L, CASANOVA J L, et al. Host genetics of mycobacterial diseases in mice and men: forward genetic studies of BCG-osis and tuberculosis[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2007, 8: 163-192.
- [3] ROSENZWEIG S D, HOLLAND S M. Congenital defects in the interferon-gamma/interleukin-12 pathway[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2004, 16(1): 3-8.
- [4] BORGERS K, OU J Y, ZHENG P X, et al. Reference genome and comparative genome analysis for the WHO reference strain for *Mycobacterium bovis* BCG Danish, the present tuberculosis vaccine[J]. *BMC Genomics*, 2019, 20(1): 561.
- [5] ROMANUS V, FASTH A, TORDAI P, et al. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden[J]. *Acta Paediatr*, 1993, 82(12): 1043-1052.
- [6] NISSEN T N, BIRK N M, KJÆRGAARD J, et al. Adverse reactions to the *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccine in newborn infants-an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial[J]. *Vaccine*, 2016, 34(22): 2477-2482.
- [7] HESSELING A C, RABIE H, MARAIS B J, et al. *Bacille Calmette-Guérin* vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(4): 548-558.
- [8] TANGYE S G, AL-HERZ W, BOUSFIHA A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee[J]. *J Clin Immunol*, 2022: 1-35. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3. Epub ahead of print.
- [9] REICHENBACH J, ROSENZWEIG S, DÖFFINGER R, et al. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001, 1(6): 503-511.
- [10] SPONZILLI I, NOTARANGELO L D. Severe combined immunodeficiency (SCID): from molecular basis to clinical management[J]. *Acta Biomed*, 2011, 82(1): 5-13.
- [11] KWAN A, ABRAHAM R S, CURRIER R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States[J]. *JAMA*, 2014, 312(7): 729-738.
- [12] VILLA A, NOTARANGELO L D, ROIFMAN C M. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(6): 1082-1086.
- [13] MÜLLER S M, EGE M, POTTHARST A, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients[J]. *Blood*, 2001, 98(6): 1847-1851.
- [14] FELGENTREFF K, PEREZ-BECKER R, SPECKMANN C, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency[J]. *Clin Immunol*, 2011, 141(1): 73-82..
- [15] ROIFMAN C M, SOMECH R, KAVADAS F, et al. Defining combined immunodeficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(1): 177-183.
- [16] MARCIANO B E, HUANG C Y, JOSHI G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4): 1134-1141.
- [17] NASEREDDIN A, DINUR-SCHEJTER Y, SHADUR B, et al. *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccine-associated complications in immunodeficient patients following stem cell transplantation[J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(1): 147-162.
- [18] LABERKO A, YUKHACHEVA D, KAN N, et al. BCG infection in patients with inborn errors of immunity receiving the Russian BCG strain[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(7): 1797-1804.e7.
- [19] SEGAL B H, LETO T L, GALLIN J I, et al. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2000, 79(3): 170-200.
- [20] WINKELSTEIN J A, MARINO M C, JOHNSTON R B Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2000, 79(3): 155-169.
- [21] CONTI F, LUGO-REYES S O, BLANCAS GALICIA L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 241-248.e3.
- [22] ISHIKAWA T, OKAI M, MOCHIZUKI E, et al. *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) infections at high frequency in both AR-CGD and X-CGD patients following BCG vaccination[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(9): e2538-e2544.
- [23] MIYAZAWA H, MATSUDA Y, SAKAI S, et al. Mesenteric abscess caused by coinfection with *Bacillus Calmette-Guérin* and *Phialemonium* sp. in chronic granulomatous disease[J].

- IDCases, 2022, 27: e01375.
- [24] KUSUHARA K, OHGA S, HOSHINA T, et al. Disseminated bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis in a patient with gp91phox- chronic granulomatous disease 25 years after vaccination[J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(6): 745-747.
- [25] LEE P P W, CHAN K W, JIANG L P, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(3): 224-230.
- [26] FUJITA M, HARADA E, MATSUMOTO T, et al. Impaired host defence against *Mycobacterium avium* in mice with chronic granulomatous disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 160(3): 457-460.
- [27] DEFFERT C, SCHÄPPI M G, PACHE J C, et al. Bacillus calmette-guerin infection in NADPH oxidase deficiency: defective mycobacterial sequestration and granuloma formation[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(9): e1004325.
- [28] BUSTAMANTE J, ARIAS A A, VOGT G, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 213-221.
- [29] ROSAIN J, KONG X F, MARTINEZ-BARRICARTE R, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update[J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(4): 360-367.
- [30] ESTEVE-SOLÉ A, SOLOGUREN I, MARTÍNEZ-SAAVEDRA M T, et al. Laboratory evaluation of the IFN- γ circuit for the molecular diagnosis of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(3): 184-204.
- [31] DOTTA L, VAIRO D, GIACOMELLI M, et al. Transient decrease of circulating and tissular dendritic cells in patients with mycobacterial disease and with partial dominant IFN γ R1 deficiency[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1161.
- [32] PRANDO C, SAMARINA A, BUSTAMANTE J, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2013, 92(2): 109-122.
- [33] de BEAUCOUDREY L, SAMARINA A, BUSTAMANTE J, et al. Revisiting human IL-12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89(6): 381-402.
- [34] TSUMURA M, OKADA S, SAKAI H, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with mendelian susceptibility to mycobacterial disease[J]. *Hum Mutat*, 2012, 33(9): 1377-1387.
- [35] DORMAN S E, PICARD C, LAMMAS D, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies[J]. *Lancet*, 2004, 364(9451): 2113-2121.
- [36] LABERKO A, YUKHACHEVA D, RODINA Y, et al. BCG-related inflammatory syndromes in severe combined immunodeficiency after TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺ depleted HSCT[J]. *J Clin Immunol*, 2020, 40(4): 625-636.
- [37] COCCHI N, JACOBSEN E M, HOENIG M, et al. BCG disease in SCID: three decades of experience in a pediatric transplant center[J]. *J Clin Immunol*, 2022, 42(1): 195-198.
- [38] MAHDAVIANI S A, FALLAHI M, JAMEE M, et al. Effective anti-mycobacterial treatment for BCG disease in patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD): a case series[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2022, 21(1): 8.
- [39] World Health Organization. BCG vaccine. WHO position paper[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2004, 79(4): 27-38.
- [40] LEE P P. Disseminated bacillus Calmette-Guérin and susceptibility to mycobacterial infections-implications on bacillus Calmette-Guérin vaccinations[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2015, 44(8): 297-301.
- [41] CLARK M, CAMERON D W. The benefits and risks of bacille Calmette-Guérin vaccination among infants at high risk for both tuberculosis and severe combined immunodeficiency: assessment by Markov model[J]. *BMC Pediatr*, 2006, 6: 5.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 贺建新. 卡介苗与儿童原发性免疫缺陷病[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(15): 1-7.

Cite this article as: HE J X. Bacille Calmette-Guérin and primary immunodeficiency in Children[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(15): 1-7.