

免疫出生缺陷的特殊识别线索：神经系统异常

郭羽姗, 杨曦, 赵晓东, 安云飞*

重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科, 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年2月13日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月17日

摘要

免疫出生缺陷(IEI)是一种异质性的免疫系统遗传性疾病, 临床上表现为以感染为标志的多系统多器官受累特征, 其中神经系统受累表现可作为一些免疫出生缺陷的原发表现或核心表现。如果不能及时将这些神经系统症状体征与IEI联系起来, 认识到这些神经系统表现可能是IEI表现的一部分, 将导致误诊或治疗不充分或延迟, 进而产生不可逆后果。因此, 了解相关免疫出生缺陷的神经系统表现将有助于医生早期诊断和及时治疗, 从而预防或减少不可逆的神经系统后遗症。

关键词

免疫出生缺陷, 神经系统表现

Special Clues for Inborn Errors of Immunity: Neurological Abnormalities

Yushan Guo, Xi Yang, Xiaodong Zhao, Yunfei An*

Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: February 13, 2026; accepted: March 6, 2026; published: March 17, 2026

Abstract

Inborn errors of immunity (IEI) are a heterogeneous group of genetic disorders of the immune system, clinically characterized by multisystem and multi-organ involvement with infections as a hallmark feature. Among these, neurological manifestations may serve as the primary or core presentation in some IEIs. Failure to promptly associate such neurological signs and symptoms with an

*通讯作者。

underlying IEI—or to recognize them as part of the IEI phenotype—can lead to misdiagnosis, inadequate treatment, or therapeutic delay, resulting in irreversible outcomes. Therefore, understanding the neurological presentations associated with specific IEs will aid clinicians in early diagnosis and timely intervention, thereby preventing or reducing irreversible neurological sequelae.

Keywords

Inborn Errors of Immunity, Neurological Manifestations

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

免疫出生缺陷(IEI)是一组异质性疾病,临床主要表现为反复和慢性感染、自身免疫、自身炎症、自身过敏、淋巴增殖、骨髓衰竭和/或恶性肿瘤的易感性增加。神经受累表现可以作为某些疾病的原发和主要临床表现,由多种机制引起,并影响患者的发病率和死亡率。神经系统受累表现多样,常见的有发育迟缓、认知障碍、共济失调、癫痫发作、智力障碍。早期识别可有助于诊断和及时治疗,从而预防或减少神经系统受累的不可逆进展。本文简要描述了伴有相关或综合征特征的联合免疫缺陷相关疾病(CID)的免疫和神经系统表现[1][2]。

2. 具有相关或综合征特征的 CID

2.1 DNA 修复缺陷

2.1.1. 共济失调 - 毛细血管扩张症(Ataxia-telangiectasia, AT)

共济失调 - 毛细血管扩张症(AT)是一种由于 ATM 基因突变所致常染色体隐性遗传病,其特征为进行性小脑共济失调、毛细血管扩张、可变免疫缺陷、放射敏感性和癌症易感性。ATM 蛋白激酶功能缺陷,无法协调 DNA 双链断裂修复和氧化应激响应,引发基因组不稳定和细胞凋亡。神经系统异常(如进行性小脑退化)的原因是 ATM 缺陷致使神经细胞 DNA 修复失效,导致神经退行性病变[3][4]。

AT 患者的免疫缺陷表型多变,主要表现为 T 淋巴细胞进行性减少,增殖降低, IgA、IgE、IgG 降低, IgM 升高[1][5]。

典型 A-T 患者的神经系统表现为进行性小脑共济失调,大多数患者在 2 岁前发病,包括躯干、步态共济失调、肌张力低等。A-T 患者虽在正常年龄学会走路,但其常表现为走路不稳,易摇晃或不能静止独站,随着年龄的增长,患者逐渐失去独立行走的能力,最终需要使用轮椅等工具辅助行动(通常在 10~12 岁时)。A-T 患者还可能出现异常的自主运动,如舞蹈病、手足徐动症、肌阵挛性抽搐或各种震颤。而远端至近端肌腱反射的进行性丧失则反映了 A-T 的进行性感觉和运动神经病变。部分 A-T 患者还有智力低下、小头畸形、构音障碍等临床表现。大多数 A-T 患者的头颅影像学表现为小脑萎缩[5][6]。

目前针对 A-T 的神经系统表现主要是对症和支持治疗,尚无有效治疗可减缓或阻止疾病进程。有研究发现烟酰胺核苷、金刚烷胺以及某些抗癫痫药物、口服地塞米松和倍他米松等可改善 A-T 的神经系统症状。有临床试验表明通过自体红细胞给药地塞米松对 AT 患者神经功能改善有积极影响[7]。潜在的基因干预可能对治疗 A-T 有用,包括反义寡核苷酸和腺相关病毒载体[5][8]。

2.1.2. 奈梅亨断裂综合征(Nijmegen Breakage Syndrome, NBS)

奈梅亨断裂综合征是 NBS1 基因突变引起的常染色体隐性遗传病。NBS1 基因编码 NBS1 的蛋白,是 MRN 复合体(Mre11/RAD50/NBS1)的三个主要组成部分之一,在 DNA 损伤反应(DDR)和 DNA 修复中起着重要作用。因此 NBS 相关临床表型由 DNA 损伤修复引起。该综合征的特征为小头畸形、面部畸形、生长迟缓、细胞和体液免疫缺陷合并复发性肺部感染、恶性肿瘤(尤其是淋巴瘤)易感性和放射敏感性[9] [10]。

NBS 患者的免疫表型主要是总 B 细胞、T 细胞和 CD4⁺ T 细胞的绝对数量减少; IgA、IgE、IgG 常低, IgM 水平增高[1] [11] [12]。

生后即发生的进行性小头畸形是 NBS 患者神经系统受累的主要表现。患者的面部特征包括前额倾斜、睑裂上斜、突鼻、耳廓相对较大以及下颌后缩。其运动能力和理解能力通常不受影响。语言发育迟缓和智力低下常见,初为轻到中度智力低下,但进行性进展。此外患者还会出现出生后生长迟缓,2~3 岁时逐渐明显。小脑共济失调、轻微的精神障碍等表现也可出现[10] [12]。

目前尚无治愈 NBS 的治疗方法,但针对免疫缺陷的主要治疗有免疫球蛋白替代疗法和造血干细胞移植。

2.1.3. 免疫缺陷、着丝粒不稳定和面容异常综合征(Immunodeficiency with Centromeric Instability and Facial Anomalies, ICF)

ICF 是一种常染色体隐性遗传病,主要分为 1~4 型,分别由 DNMT3B、ZBTB24、CDCA7 和 HELLS 基因突变引起,其中 DNMT3B 基因突变最常见。主要表现为免疫球蛋白水平降低或缺乏导致反复肺部和消化道感染,部分出现 T 细胞降低。患者还可出现 1、9、16 号染色体中心点周围区域的 DNA 甲基化减少。面部异常通常包括鼻梁扁平、眼距宽、内眦褶和低耳位[13]-[15]。

ICF 患者神经受累表现主要为语言发育迟缓,运动(尤其是大运动)发育迟缓;不同程度的智力障碍。部分 ICF 患者神经系统受累表现为认知发育迟缓或认知功能进行性恶化,癫痫发作,非感染性脑病等[1] [13] [15] [16]。

目前该病尚无治愈性治疗方法,主要为支持疗法,如免疫球蛋白替代治疗,预防性使用抗生素等,造血干细胞移植可使免疫重建,但对着丝粒不稳定和面部异常无效[15] [17] [18]。

2.1.4. 放射敏感性、免疫缺陷、面部畸形和学习困难综合征(RNF168 Deficiency, RIDDLE Syndrome)

RIDDLE 综合征是一种常染色体隐性遗传病,其主要特征为放射敏感性、免疫缺陷、面部畸形、学习困难。RNF168 基因的突变是导致 RIDDLE 综合征的根本原因,RNF168 是一种 E3 泛素连接酶,RIDDLE 综合征患者因 RNF168 缺陷而丧失将 TP53BP1 招募到 DNA 双链断裂位点的能力,从而导致对电离辐射过敏、细胞周期检查点异常以及重组开关区域末端连接受损[19]。

RIDDLE 综合征患者的免疫表型主要表现为 IgM 轻微升高, IgG 和 IgA 水平降低, T、B 淋巴细胞比例正常。

RIDDLE 综合征患者的临床表型与 A-T 相似,主要表现为轻度共济失调步态、轻度的面部畸形或者小头畸形、轻度智力障碍导致学习困难、生长迟缓等[1] [20] [21]针对 RIDDLE 患者的治疗是对症支持治疗。

2.1.5. 面部畸形、免疫缺陷、网状青斑和身材矮小综合征(FILS Syndrome)

FILS 综合征是由 POLE1 基因突变引起的一种常染色体隐性遗传病。POLE 基因编码 DNA 聚合酶 ϵ (Pol ϵ), Pol ϵ 参与多种基本的细胞过程,包括 DNA 复制过程中前导链的合成、细胞周期的控制和 DNA 修复等。POLE 基因的变异将导致 POLE1 亚基蛋白表达降低,最终限制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、软骨

细胞和成骨细胞的增殖。FILS 综合征的主要临床特征为面部畸形、反复感染、出生后即出现的青斑，儿童早期不同程度的生长障碍。

FILS 综合征患者主要表现为 T 淋巴细胞增殖减少，记忆 B 淋巴细胞水平降低，IgM 和 IgG2 水平降低，以及多糖抗原抗体缺失。

神经系统相关表现主要为面部畸形，不同程度的身材矮小和发育迟缓。面部畸形的表现有颧弓发育不良，前额突出，前后发际线低，睑裂短且下斜，低耳位，鼻尖和鼻梁长，口小，牙齿不规则，进而导致喂养困难。大部分在儿童早期出现发育迟缓，且随年龄增长变得明显，部分患儿存在宫内生长迟缓。虽有生长发育迟缓，但患儿的智力水平正常。此外部分患儿存在肌张力降低[22]-[24]。目前主要是对症支持治疗，治疗相关报道少见。

2.1.6. DNA PKcs 缺乏症、Cernunnos/XLF 缺乏症、DNA 连接酶 IV 缺乏症

DNA PKcs 缺乏症、Cernunnos/XLF 缺乏症、DNA 连接酶 IV 缺乏症均为常染色体隐性遗传病，分别由 PRKDC 基因突变、LIG4 基因突变和 NHEJ1 基因突变引起 DNA 双链断裂修复缺陷。未修复或修复不当的 DNA 双链断裂可导致各种疾病，包括免疫缺陷、神经系统异常、生长迟缓和癌症。非同源末端连接(NHEJ)是哺乳动物的主要 DNA 双链断裂修复途径。Ku70 和 Ku80 是 DNA 双链断裂传感器，可促进下游因子的募集，包括蛋白激酶、DNA 依赖性蛋白激酶、催化亚基(DNA-PKcs)、X 射线修复交叉互补蛋白 4 (XRCC4)、XRCC4 样因子(XLF)以及 XRCC4 和 XLF 的旁系同源物(PAXX)，以及完成 DNA 修复的 DNA 连接酶 IV (LIG4) [25]。因此以上三个基因突变均会导致 DNA 损伤修复障碍。

DNA PKcs 缺乏症患者的免疫表型为外周血中 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞减少，NK 细胞正常。Cernunnos/XLF 缺乏症患者和 DNA 连接酶 IV 缺乏症患者的免疫表型相似，均为 T 淋巴细胞减少伴外周血 B 淋巴细胞严重减少。IgM 高，IgA 和 IgG 低，NK 细胞正常。

Cernunnos/XLF 缺乏症患者和 DNA 连接酶 IV 缺乏症患者均表现为小头畸形，伴不同程度的学习困难、发育迟缓。目前对 PRKDC 缺陷患者的报道较少，但有患者出现小头畸形及发育迟缓[1] [26] [27]。

目前治疗方法主要是对症支持治疗，有报道表示减强度预处理的造血干细胞移植是一种有效治疗方法[28] [29]。

2.2. 胸腺缺陷伴先天性异常

2.2.1. 22q11.2 缺失综合征(DiGeorge Syndrome, 22q11.2DS)

22q11.2 缺失综合征是一种多系统疾病，发病率 1/4000 [23]。临床表现包括先天性心脏病，甲状旁腺小或缺失引起的低钙血症、胸腺发育不全引起的细胞免疫缺陷。其他临床表现还包括面部畸形，腭裂，语言迟缓，发育迟缓，神经认知和精神障碍等。22q11.2 缺失综合征是由 22 号染色体 q11.2 区域缺失引起。在 22 号染色体缺失区的基因有很多，其中 TBX1 的突变被认为是导致 22q11.2DS 相关表型特征的主要基因。

22q11.2DS 患者的免疫异常是动态可变的。婴儿早期 T 细胞减少最为明显。白介素 7(IL-7)分泌的增加，刺激胸腺输出和 T 细胞的外周增殖，大多数患者在成年后趋于正常化。最常见的缺陷包括总 CD3⁺ T 细胞百分比和绝对计数低，以及初始 CD4⁺ T 辅助细胞和 CD8⁺ T 细胞数量低。免疫球蛋白水平正常或下降[30]。

22q11.2DS 患者往往有各种神经、认知和精神方面异常。大多数 22q11.2DS 患者有一定程度的运动功能障碍和言语或语言发育迟缓。婴幼儿时期主要表现为大运动、精细运动发育迟缓和协调困难，以及言语和语言发育迟缓或障碍。认知障碍在学龄前期开始逐渐体现，尤其是在持续注意力、记忆、视觉空间感知和处理方面。智力障碍在患者中常见，但一般是轻至中度的智力障碍。且无论智力水平是否正常，

患者大多有学习障碍，尤其是在数学和语言理解方面。神经精神异常通常包括注意缺陷多动障碍、孤独谱系障碍、焦虑症、社交恐惧、抑郁症等。患者还可表现为肌张力减低、无诱因惊厥和癫痫发作等。有此类表现的儿童和青少年在成年后往往会发展为精神分裂症和双相情感障碍。需注意的是，患者的精神病症状常被误认为认知障碍所致的社会交往和沟通能力的低下。此外较正常人相比，22q11.2DS 患者患帕金森病的风险增加。在影像学上可表现为脑容量的整体减少，额叶、顶叶、颞叶、枕叶的广泛衰退，小脑和海马的萎缩，多小脑回畸形等[30] [31]。

22q11.2DS 患者的治疗主要是多学科参与对症治疗和预防性使用抗生素、免疫球蛋白替代治疗等。完全型患者可采用胸腺移植治疗[31] [32]。

2.2.2. CHARGE 综合征(CHARGE Syndrome)

CHARGE 综合征是一种高度变异的多发性先天性异常综合征。其临床表型主要为眼缺损、先天性心脏病、肛门闭锁、生长发育迟缓、生殖器发育不全和耳畸形。大多数患者是由染色质解旋酶 DNA 结合域蛋白 7 基因(CHD7)的常染色体显性突变引起的。CHD 基因在重组、转录、修复和复制过程中调控染色质结构的变化。CHD7 基因突变同样可引起胸腺发育不全。因此 CHARGE 综合征的临床特征可与 22q11.2 缺失综合征重叠，但是与 22q11.2 缺失综合征相比，CHD7 突变中面神经麻痹、气管食管瘘和男性生殖器发育不全的发病率更高。

CHARGE 综合征患者的 T 淋巴细胞通常减少或正常。

CHARGE 患者常有认知障碍，运动、语言发育迟缓，以及颅神经功能障碍。颅神经障碍一般累及面神经、听神经、舌咽神经以及迷走神经，临床表现为面瘫、感音神经性耳聋和吞咽困难，如吸吮无力、咀嚼无力、胃食管反流。部分患者还会出现行为问题、运动障碍、沟通障碍及语言能力受损。

目前尚无治愈 CHARGE 综合征的治疗方法，主要是对症支持治疗和预防性使用抗生素、定期输注免疫球蛋白，通过胸腺移植促进免疫重建等[33]-[36]。

2.2.3. 雅各布森综合征(Chromosome 11q Deletion Syndrome, Jacobsen Syndrome)

雅各布森综合征(JS)是由 11 号染色体长臂部分缺失引起的一种罕见的常染色体显性遗传综合征。主要包括生长发育迟缓、面部畸形、血小板减少、血小板功能受损、先天性心脏病等。其面部畸形主要特征有：颅骨畸形(头围大、前额突出、面部不对称以及前额呈三角形)、宽眼距、上睑下垂、内眦赘皮、鼻梁低平等。

JS 患者的免疫表型主要为 T、B 淋巴细胞减少，NK 细胞水平降低，低球蛋白血症和多糖抗体反应降低。

绝大部分 JS 患者表现为轻至重度智力障碍，其认知障碍则与染色体缺失的大小相关。此外，儿童还会表现为注意缺陷多动障碍；精神分裂症或者双相情感障碍等严重精神疾病、癫痫少见。

目前主要治疗为定期随访，对症治疗，如手术治疗心脏相关缺陷，免疫球蛋白替代治疗，血小板输注等[1] [37]-[39]。

2.3. 免疫骨发育不良

2.3.1. Schimke 免疫骨发育不良(Schimke Immuno-Osseous Dysplasia, SIOD)

SIOD 是由 SMARCAL1 基因突变引起的一种常染色体隐性遗传病。SMARCAL1 是 ATP 依赖性染色质重塑酶 SNF2 家族的一员，在维持基因组稳定性和重新激活停滞的 DNA 复制叉中发挥作用。该病特征为脊柱骨骺发育不良、身材矮小、类固醇抵抗性肾病综合征以及可变的 T 细胞免疫缺陷。其他临床表现包括面部畸形、宫内发育迟缓、色素沉着斑、甲状腺功能障碍、毛发异常、骨髓衰竭等[40]-[42]。

大多数 SIOD 患者存在 T 淋巴细胞减少症, B 淋巴细胞和免疫球蛋白水平通常正常。

大约 50% 的患者有神经系统并发症, 包括反复发作的偏头痛、短暂性脑缺血发作和中风, 智力障碍、癫痫发作、偏瘫、失语等也有报道。大多数患者有生长发育迟缓。目前有研究认为可逆性脑血管收缩综合征(RCVS)是 SIOD 脑血管并发症的新机制[1] [43] [44]。

目前尚无治愈 SIOD 的治疗方法。序贯干细胞-肾移植可改善肾功能和免疫缺陷[41]。

2.3.2. 免疫骨骼发育不良伴神经发育异常(Immunoskeletal Dysplasia with Neurodevelopmental Abnormalities, EXTL3 Deficiency)

免疫骨骼发育不良伴神经发育异常(EXTL3 缺乏症)是由 EXTL3 基因突变引起的常染色隐性遗传病。EXTL3 是外泌素(EXT)糖基转移酶家族的一员, EXT 基因家族编码的糖基转移酶可催化硫酸肝素蛋白聚糖(HSPGs)侧链的聚合, 而硫酸肝素蛋白聚糖是人体所有器官中细胞外基质的主要成分之一, 在骨骼发育和造血过程中起着重要的作用。因此, EXTL3 基因突变的患者有不同程度的骨骼、神经、免疫异常表现, 其主要临床特点为身材矮小, 颈椎管狭窄, 神经发育障碍, 嗜酸性粒细胞增多等。几乎所有患者都有不同程度的骨骼异常, 最常见的表现是脊柱平直, 严重后凸和脊柱侧凸。

EXTL3 缺乏症患者的免疫表型多变, 以 T 淋巴细胞水平降低最明显, IgA 水平正常或降低。

EXTL3 缺乏症患者神经系统受累表现包括肌张力低下; 中到重度的发育迟缓, 甚至是发育停滞, 可单独表现为运动发育迟缓, 也可表现为全面发育迟缓; 智力障碍、癫痫发作、强直性阵挛、眼球震颤等, 反射亢进及反射减弱均有报道。

HSCT 可以使严重 T 细胞缺陷患者实现重建免疫, 但不能改善其神经系统症状及体征[45]-[47]。

2.4. PGM3 (磷酸葡萄糖糖化酶 3)缺乏症

PGM3 (磷酸葡萄糖糖化酶 3)缺乏症是高 IgE 综合征(HIES)的一种, PGM3 基因是编码糖基化关键酶基因之一。PGM3 缺乏症患者表现为复发性肺炎、肺脓肿、血清 IgE 水平升高、骨骼异常。PGM3 缺乏症的神经系统受累表现在 HIES 中突出, 几乎所有患者早期即出现明显的神经系统方面症状、体征。其最常见的神经系统受累表现为发育迟缓和智力低下; 其次为精神运动性迟滞、肌张力低下、共济失调、构音障碍、感音神经性耳聋、肌阵挛及癫痫发作等。此外 PGM3 缺乏症患者还可能出现脑髓鞘发育不良, 进而导致诱发电位明显延迟[48] [49]。

血清 IgE 升高和嗜酸性粒细胞增多是 HIES 的特征性实验室表现, 除此之外, PGM3 缺乏症患者还可出现 T 淋巴细胞减少, 可表现为 CD4/CD8 倒置, B 淋巴细胞和记忆 B 淋巴细胞减少, IgG、IgA 水平正常或下降[50]。

该病主要治疗措施为预防性使用抗生素和对症治疗, 造血干细胞移植已有少许病例报道[51]。

2.5. 其他机制相关免疫缺陷病

2.5.1. 嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)缺乏症

嘌呤核苷磷酸化酶缺乏症是一种常染色体隐性遗传病, 是由 PNP 基因突变所导致的。PNP 基因编码嘌呤核苷磷酸化酶, 该酶是嘌呤回收途径中的一种酶, 在嘌呤代谢中, PNP 分别催化肌苷、鸟苷和脱氧核苷磷酸化为次黄嘌呤和鸟嘌呤。PNP 突变将导致嘌呤代谢物如脱氧鸟苷三磷酸(dGTP)的积累, 从而对淋巴细胞产生毒性。目前 PNP 突变导致神经系统异常表现的原因尚不清楚, 虽然有毒嘌呤代谢物的积累会损伤神经功能, 但神经毒性不能解释所有的表现。低 GTP 水平可能是导致 PNP 缺乏症患者神经系统异常表现的主要原因[52]。

PNP 缺乏症患者存在严重的细胞免疫缺陷, 主要表现为 T 淋巴细胞进行性减少, B 淋巴细胞、NK 细

胞水平正常或下降[3] [52]。

神经系统异常是该病的突出表现, 2/3 的患者有进行性神经系统受损, 且通常先于感染或自身免疫表现出现。发育迟缓是 PNP 缺乏症患者的主要神经系统受累表现, 包括运动和/或语言发育迟缓; 一定程度的智力障碍, 共济失调、震颤、痉挛性轻瘫、肌张力过高或过低、认知障碍、多动或注意缺陷的行为问题等表现也可观察到。此外, 感音神经性听力损伤也有报道。

造血干细胞移植是治疗 PNP 缺乏症的唯一方法。移植后大部分患者的神经系统症状得到改善或者不再进展。此外, 酶替代治疗和红细胞输注治疗也可用于该病[3] [52]-[54]。

2.5.2. 腺苷脱氨酶缺乏症(Adenosine Deaminase Deficiency, ADA Deficiency)

腺苷脱氨酶缺乏症是一种常染色体隐性遗传病, 由 ADA 基因突变引起, 该基因主要编码腺苷脱氨酶(ADA)。腺苷脱氨酶是一种普遍表达的代谢酶, 在嘌呤回收途径中对腺苷和脱氧腺苷进行不可逆脱氨。腺苷脱氨酶活性缺乏或受损将导致有毒代谢物腺苷、脱氧腺苷、脱氧三磷酸腺苷的累积。腺苷脱氨酶缺陷患者常表现为严重联合免疫缺陷, 会出现反复的机会性感染、自身免疫和某些系统异常, 包括骨骼改变、肝脏和肾脏疾病、神经系统症状和行为障碍。

腺苷脱氨酶患者的免疫表型为 T、B 和 NK 细胞淋巴细胞亚群的数量显著减少和免疫球蛋白降低。但是有研究表明迟发型表型患者的 IgE 水平可能升高[1]。

腺苷脱氨酶缺乏症患者的神经系统表现主要有不同程度的运动功能障碍、发育迟缓、肌张力低下、学习障碍、眼球震颤、癫痫发作等。ADA 缺乏症患者常伴有智力低下, 且其智力水平普遍比其他严重联合免疫缺陷病患者严重。患者还会表现出多动、注意缺陷、攻击性行为等行为问题。且认知能力越低、智力水平越低的患者行为困难的发生率更高, 更明显。此外, 双侧高频感音神经性耳聋在大部分患者中可以发现。部分患者影像学提示基底神经节和丘脑异常[55]-[58]。

目前针对腺苷脱氨酶缺乏症患者的特异性治疗主要有聚乙二醇化 ADA 的酶替代疗法(ERT)、同种异体造血干细胞移植(HSCT)和自体造血干细胞 ADA 基因治疗(HSC-GT)。ERT 可作为初始治疗, 针对 ADA 缺乏症患者, 应持续使用 ERT, 直到患者接受 HSCT 或 HSC-GT 的根治性治疗。HSCT 是治疗所有形式的严重联合免疫缺陷病的首选方法。 γ 逆转录病毒载体转导的自体 CD34 细胞的基因疗法, 也被证明可有效维持多系 ADA 基因校正的造血细胞[56] [59]。

3. 其他神经系统受累的免疫出生缺陷

3.1. 活化磷酸肌肽 3-激酶 δ 综合征 2 型(Activated PI3K-Delta Syndrome, APDS2)

APDS2 是由编码 PI3 激酶 δ 的 P85 α 调控亚基的 PIK3R1 基因突变引起。PIK3R1 基因突变将导致 PI3 激酶过度激活, 引起免疫缺陷和免疫失调, 进而导致 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞减少, 淋巴细胞成熟和功能缺陷, 以及抗体缺乏。PIK3R1 基因突变不仅可引起 APDS2, 还可导致 SHORT 综合征, 即身材矮小、关节过伸、眼凹陷、Rieger 异常和出牙延迟综合征[60]-[62]。

大多数 APDS2 患者表现为高 IgM 血症, IgG 和 IgA 降低, B 淋巴细胞减少, CD4/CD8 倒置[1] [60] [62]。

APDS2 神经系统表现包括小头畸形, 生长发育不良、智力障碍、学习障碍等; 患者常有语言发育迟缓, 但通常认知能力正常。此外患者还可表现为听力受损[60] [62] [63]。

APDS2 的治疗主要包括预防性使用抗生素抗感染, 免疫球蛋白替代治疗, 使用免疫抑制剂雷帕霉素等。造血干细胞移植也应用于 APDS 患者的治疗。研究表明新的靶向治疗口服 Lenolisib 有助于改善淋巴细胞增生和细胞减少情况, 目前处于临床试验中[61] [63] [64]。

3.2. 甘露糖寡糖葡萄糖苷酶缺乏症(Mannosyl-Oligosaccharide Glucosidase Deficiency, MOGS)

甘露糖寡糖葡萄糖苷酶缺乏症是由甘露糖寡糖葡萄糖苷酶基因突变引起的一种常染色体隐性遗传病,是一种罕见的影响 N-聚糖加工,最终引起蛋白质和脂质的糖基化障碍的疾病,所以 MOGS 以多系统功能障碍为特征,其主要临床特征包括神经系统受累,面部畸形,低丙种球蛋白导致的反复感染等。蛋白糖基化参与神经细胞粘附、迁移、突触发生和传导,因此糖基化障碍可能影响大脑发育过程中神经元的迁移和突触形成,从而导致运动迟缓。

大多数 MOGS 患者血清免疫球蛋白水平降低,尤其是 IgG、IgA、IgM 水平低, B 细胞增多,接种后抗体反应差。

MOGS 患者常有显著的神经系统受累表现,表现为婴儿早期即出现的顽固性难治性癫痫。部分患者还会伴有严重发育迟缓,尤其是语言和运动发育迟缓。此外肌张力低下、共济失调、听力障碍等临床表现同样常见。影像学上可表现为迟发性髓鞘形成伴多灶性信号异常,小脑未见明显异常。

目前针对 MOGS 治疗的报道有限,免疫球蛋白替代治疗可有效改善感染症状[1] [65]-[68]。

3.3. Chediak-Higashi 综合征(CHS)

Chediak-Higashi 综合征是一种常染色体隐性遗传病,也是一种溶酶体疾病,主要临床特征包括免疫缺陷、部分白化病、出血倾向和进行性神经功能障碍。CHS 患者容易发生噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)。CHS 是由编码 LYST 蛋白的溶酶体运输调节因子(LYST)基因突变引起的。LYST 缺乏可导致溶酶体胞吐和膜修复缺陷,这可能导致细胞内有毒物质的积累,进而导致细胞氧化损伤和神经元细胞死亡。LYST 参与 NK 细胞裂解活性的多个方面,裂解颗粒增大、极化受损、内容酶体标记物受损均可导致 NK 细胞的细胞毒性严重受损[69]-[71]。

CHS 患者的免疫实验室表现主要为 NK 细胞数量和功能下降、细胞毒性降低,中性粒细胞减少[1] [69] [71]。

CHS 患者表现出多种神经系统受累表现,包括运动无力,学习、认知及智力障碍,小脑共济失调,帕金森病,感觉神经病变或感觉运动多发性神经病变,遗传性痉挛性截瘫,癫痫发作等。CHS 患者的神经系统受累表现随年龄的增长而加重,成年患者常表现出广泛的神经心理方面的认知障碍。皮层、基底神经节和脑干的严重神经元变性也有报道[55] [69] [70] [72] [73]。

同种异体造血干细胞移植可有效治疗 CHS 的血液学和免疫学并发症,目前尚无有效治疗抑制 CHS 对神经系统的持续损害[69] [72] [74]。

3.4. Vici 综合征(EPG5 Deficiency, Vici Syndrome)

Vici 综合征是一种常染色体隐性遗传病,也是一种进行性神经发育障碍性疾病,其主要临床特征是胼胝体发育不全、白内障、色素减退、心肌病和联合免疫缺陷。该病由编码异位 P 颗粒蛋白 5 (EPG5)的 EPG5 基因隐性突变引起。EPG5 在自噬体与溶酶体融合中发挥作用[75] [76]。

Vici 综合征患者表现为 CD4⁺T 淋巴细胞严重减少, B 淋巴细胞水平下降,免疫球蛋白,尤其是 IgG2 水平降低。

神经系统受累在 Vici 综合征患者中普遍存在,为神经发育不良和神经退行性变共存。绝大部分患者表现为严重的发育迟缓或发育倒退、进行性发育不良和小头畸形。患者在生后 1 年内迅速发展为小头畸形。严重癫痫发作、智力障碍、肌张力低下、深反射消失等也较常见,感音神经性耳聋也有报道。影像学异常主要表现为胼胝体发育不全、脑桥发育不全、髓鞘形成延迟、脑白质体积减少等,部分患者还可观察到丘脑弥漫性异常低 T2 信号。大部分患者脑电图异常。

目前尚无治愈该疾病的方法。对症支持、防治并发症常用于改善生活质量、提高生存率[76]-[78]。

综上,神经系统受累在 I EI 患者中并不少见,且表现多样,轻微的影响认知和语言发育,严重的可致患者死亡。I EI 患者的神经系统受累机制多种多样,如 DNA 双链断裂修复障碍、神经元中有毒代谢产物的积累等,但大部分疾病致病机制尚不清楚。当神经系统表现作为首发或主要表现出现时,若能早期识别,将其与 I EI 联系起来,可使患者得到确切、充分的治疗,从而减缓神经系统受累表现的进展,预防或减少严重神经系统并发症的发生。

此外,需补充的是在临床上除以神经受累为原发表现外, I EI 患者的神经系统表现多继发于感染及自身炎症免疫反应。如 TLR3 缺陷病、TBK1 缺陷病等以单纯疱疹病毒 1 型脑炎为主要表现[1];而 ATG4A 缺陷病表现为由单纯疱疹病毒 2 型引起的反复的淋巴细胞性脑膜炎。I EI 患者还可发生由 JC 病毒感染所致的进行性多灶性脑白质病(PML)。在免疫抑制患者中,潜伏的 JC 病毒被重新激活进而导致罕见且致命的脱髓鞘中枢神经系统疾病[79][80]。新生儿多系统炎症性疾病(NOMID)是由 NLRP3 基因突变引起的罕见且严重的自身炎症性疾病,其特征是皮疹、发热、关节病和慢性无菌性脑膜炎,智力障碍、发育迟缓、癫痫发作等同样常见[1][81]。

总之,当患者(尤其是小年龄段患者)出现严重或典型神经系统受累表现且伴有反复感染、免疫球蛋白下降、淋巴细胞下降时,临床医师应警惕免疫出生缺陷可能。当患者出现发育迟缓、癫痫、肌张力等单独或多种表现时,我们需评估患者是否同时伴有反复严重感染史(尤其是早期即出现感染),是否有家族近亲结婚史或类似反复感染、神经发育异常患者,是否伴随免疫学指标异常,是否有面部畸形等表现,若患者有以上异常时,我们需高度怀疑存在免疫出生缺陷可能,若患儿仅为孤立的神经系统表现,可能考虑其他非 I EI 相关因素所致。

基金项目

重庆市自然科学基金创新发展联合基金(CSTB2024NSCOLZX0100);重庆医科大学附属儿童医院学科登峰计划临床研究专项揭榜挂帅项目(CHCMU-2024-XKDF-1001)。

参考文献

- [1] Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J.L., Holland, S.M., *et al.* (2022) Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, **42**, 1473-1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
- [2] Bousfiha, A., Moundir, A., Tangye, S.G., Picard, C., Jeddane, L., Al-Herz, W., *et al.* (2022) The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *Journal of Clinical Immunology*, **42**, 1508-1520. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>
- [3] Bardou, M.L.D., Henriques, M.T. and Grumach, A.S. (2021) Inborn Errors of Immunity Associated with Characteristic Phenotypes. *Jornal de Pediatria*, **97**, S75-S83. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.015>
- [4] Briguglio, S., Cambria, C., Albizzati, E., Marcello, E., Provenzano, G., Frasca, A., *et al.* (2023) New Views of the DNA Repair Protein Ataxia-Telangiectasia Mutated in Central Neurons: Contribution in Synaptic Dysfunctions of Neurodevelopmental and Neurodegenerative Diseases. *Cells*, **12**, Article 2181. <https://doi.org/10.3390/cells12172181>
- [5] Amirifar, P., Ranjouri, M.R., Lavin, M., Abolhassani, H., Yazdani, R. and Aghamohammadi, A. (2020) Ataxia-Telangiectasia: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Expert Review of Clinical Immunology*, **16**, 859-871. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2020.1810570>
- [6] McGrath-Morrow, S.A., Rothblum-Oviatt, C.C., Wright, J., Schlechter, H., Lefton-Greif, M.A., Natale, V.A., *et al.* (2021) Multidisciplinary Management of Ataxia Telangiectasia: Current Perspectives. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, **14**, 1637-1643. <https://doi.org/10.2147/jmdh.s295486>
- [7] Ricci, A., Biancucci, F., Morganti, G., Magnani, M. and Menotta, M. (2022) New Human ATM Variants Are Able to Regain ATM Functions in Ataxia Telangiectasia Disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 601. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04625-3>
- [8] Kuhn, K., Lederman, H.M. and McGrath-Morrow, S.A. (2023) Ataxia-Telangiectasia Clinical Trial Landscape and the

Obstacles to Overcome. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **32**, 693-704.

<https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2249399>

- [9] Maciejczyk, M., Mikoluc, B., Pietrucha, B., Heropolitanska-Pliszka, E., Pac, M., Motkowski, R., *et al.* (2017) Oxidative Stress, Mitochondrial Abnormalities and Antioxidant Defense in Ataxia-Telangiectasia, Bloom Syndrome and Nijmegen Breakage Syndrome. *Redox Biology*, **11**, 375-383. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.030>
- [10] Hasbaoui, B.E., Elyajouri, A., Abilkassem, R. and Agadr, A. (2020) Nijmegen Breakage Syndrome: Case Report and Review of Literature. *Pan African Medical Journal*, **35**, Article 35. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.85.14746>
- [11] Banday, A.Z., Nisar, R., Patra, P.K., Kaur, A., Sadanand, R., Chaudhry, C., *et al.* (2023) Clinical and Immunological Features, Genetic Variants, and Outcomes of Patients with CD40 Deficiency. *Journal of Clinical Immunology*, **44**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01633-1>
- [12] Taylor, A.M.R., Rothblum-Oviatt, C., Ellis, N.A., Hickson, I.D., Meyer, S., Crawford, T.O., *et al.* (2019) Chromosome Instability Syndromes. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0113-0>
- [13] Kiaee, F., Zaki-Dizaji, M., Hafezi, N., Almasi-Hashiani, A., Hamedifar, H., Sabzevari, A., *et al.* (2021) Clinical, Immunologic and Molecular Spectrum of Patients with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomalies (ICF) Syndrome: A Systematic Review. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, **21**, 664-672. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200613204426>
- [14] Unoki, M. (2024) Exploring the Intersection of Epigenetics, DNA Repair, and Immunology from Studies of ICF Syndrome, an Inborn Error of Immunity. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1405022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1405022>
- [15] Hu, H., Chen, C., Shi, S., Li, B. and Duan, S. (2019) The Gene Mutations and Subtelomeric DNA Methylation in Immunodeficiency, Centromeric Instability and Facial Anomalies Syndrome. *Autoimmunity*, **52**, 192-198. <https://doi.org/10.1080/08916934.2019.1657846>
- [16] Hagleitner, M.M., Lankester, A., Maraschio, P., Hultén, M., Fryns, J.P., Schuetz, C., *et al.* (2007) Clinical Spectrum of Immunodeficiency, Centromeric Instability and Facial Dysmorphism (ICF Syndrome). *Journal of Medical Genetics*, **45**, 93-99. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.053397>
- [17] Gössling, K.L., Schipp, C., Fischer, U., Babor, F., Koch, G., Schuster, F.R., *et al.* (2017) Hematopoietic Stem Cell Transplantation in an Infant with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomaly Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article ID: 773. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00773>
- [18] Rechavi, E., Lev, A., Eyal, E., Barel, O., Kol, N., Barhom, S.F., *et al.* (2016) A Novel Mutation in a Critical Region for the Methyl Donor Binding in DNMT3B Causes Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomalies Syndrome (ICF). *Journal of Clinical Immunology*, **36**, 801-809. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0340-z>
- [19] Kelliher, J., Ghosal, G. and Leung, J.W.C. (2021) New Answers to the Old RIDDLE: RNF168 and the DNA Damage Response Pathway. *The FEBS Journal*, **289**, 2467-2480. <https://doi.org/10.1111/febs.15857>
- [20] Pietrucha, B., Heropolitanska-Pliszka, E., Geffers, R., Enßen, J., Wieland, B., Bogdanova, N.V., *et al.* (2017) Clinical and Biological Manifestation of RNF168 Deficiency in Two Polish Siblings. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article ID: 1683. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01683>
- [21] Devgan, S.S., Sanal, O., Doil, C., Nakamura, K., Nahas, S.A., Pettijohn, K., *et al.* (2011) Homozygous Deficiency of Ubiquitin-Ligase Ring-Finger Protein RNF168 Mimics the Radiosensitivity Syndrome of Ataxia-Telangiectasia. *Cell Death & Differentiation*, **18**, 1500-1506. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.18>
- [22] Jiang, L., Chen, X., Zheng, J., Wang, M., Bo, H. and Liu, G. (2022) Case Report: A Chinese Boy with Facial Dysmorphism, Immunodeficiency, Livedo, and Short Stature Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 933108. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.933108>
- [23] Pachlopnik Schmid, J., Lemoine, R., Nehme, N., Cormier-Daire, V., Revy, P., Debeurme, F., *et al.* (2012) Polymerase E1 Mutation in a Human Syndrome with Facial Dysmorphism, Immunodeficiency, Livedo, and Short Stature ("FILS Syndrome"). *Journal of Experimental Medicine*, **209**, 2323-2330. <https://doi.org/10.1084/jem.20121303>
- [24] Eason, C., Aleisa, A., Jones, J.R., Prijoles, E.J. and Wine Lee, L. (2020) Filling in the Gaps on FILS Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Pediatric Dermatology*, **37**, 915-917. <https://doi.org/10.1111/pde.14274>
- [25] Xing, M. and Oksenysh, V. (2019) Genetic Interaction between DNA Repair Factors *PAXX*, *XLF*, *XRCC4* and *DNA-PKCS* in Human Cells. *FEBS Open Bio*, **9**, 1315-1326. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12681>
- [26] Slatter, M.A. and Gennery, A.R. (2020) Update on DNA-Double Strand Break Repair Defects in Combined Primary Immunodeficiency. *Current Allergy and Asthma Reports*, **20**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00955-z>
- [27] Buck, D., Malivert, L., de Chasseval, R., Barraud, A., Fondanèche, M., Sanal, O., *et al.* (2006) Cernunnos, a Novel Nonhomologous End-Joining Factor, Is Mutated in Human Immunodeficiency with Microcephaly. *Cell*, **124**, 287-299.

- <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.12.030>
- [28] Slack, J., Albert, M.H., Balashov, D., Belohradsky, B.H., Bertaina, A., Bleasing, J., *et al.* (2018) Outcome of Hematopoietic Cell Transplantation for DNA Double-Strand Break Repair Disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 322-328.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.036>
- [29] Staines Boone, A.T., Chinn, I.K., Alaez-Versón, C., Yamazaki-Nakashimada, M.A., Carrillo-Sánchez, K., García-Cruz, M.d.l.L.H., *et al.* (2019) Failing to Make Ends Meet: The Broad Clinical Spectrum of DNA Ligase IV Deficiency. Case Series and Review of the Literature. *Frontiers in Pediatrics*, **6**, Article ID: 426. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00426>
- [30] Szczawińska-Popłonyk, A., Schwartzmann, E., Chmara, Z., Głukowska, A., Krysa, T., Majchrzycki, M., *et al.* (2023) Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: A Comprehensive Review of Molecular Genetics in the Context of Multidisciplinary Clinical Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 8317. <https://doi.org/10.3390/ijms24098317>
- [31] Óskarsdóttir, S., Boot, E., Crowley, T.B., Loo, J.C.Y., Arganbright, J.M., Armando, M., *et al.* (2023) Updated Clinical Practice Recommendations for Managing Children with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Genetics in Medicine*, **25**, Article 100338. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.006>
- [32] Cortés-Martín, J., Peñuela, N.L., Sánchez-García, J.C., Montiel-Troya, M., Díaz-Rodríguez, L. and Rodríguez-Blanque, R. (2022) Deletion Syndrome 22q11.2: A Systematic Review. *Children*, **9**, Article 1168. <https://doi.org/10.3390/children9081168>
- [33] Mustillo, P.J., Sullivan, K.E., Chinn, I.K., Notarangelo, L.D., Haddad, E., Davies, E.G., *et al.* (2023) Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *Journal of Clinical Immunology*, **43**, 247-270. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01418-y>
- [34] Hsu, P., Ma, A., Wilson, M., Williams, G., Curotta, J., Munns, C.F., *et al.* (2014) Charge Syndrome: A Review. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **50**, 504-511. <https://doi.org/10.1111/jpc.12497>
- [35] Bergman, J.E.H., Janssen, N., Hoefsloot, L.H., Jongmans, M.C.J., Hofstra, R.M.W. and van Ravenswaaij-Arts, C.M.A. (2011) CHD7 Mutations and CHARGE Syndrome: The Clinical Implications of an Expanding Phenotype. *Journal of Medical Genetics*, **48**, 334-342. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.087106>
- [36] Blake, K.D. and Prasad, C. (2006) CHARGE Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **1**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-34>
- [37] Dalm, V.A.S.H., Driessen, G.J.A., Barendregt, B.H., van Hagen, P.M. and van der Burg, M. (2015) The 11q Terminal Deletion Disorder Jacobsen Syndrome Is a Syndromic Primary Immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, **35**, 761-768. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0211-z>
- [38] Mattina, T., Perrotta, C.S. and Grossfeld, P. (2009) Jacobsen Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **4**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-9>
- [39] Rodríguez-López, R., Gimeno-Ferrer, F., Montesinos, E., Ferrer-Bolufer, I., Luján, C.G., Albuquerque, D., *et al.* (2021) Immune Deficiency in Jacobsen Syndrome: Molecular and Phenotypic Characterization. *Genes*, **12**, Article 1197. <https://doi.org/10.3390/genes12081197>
- [40] Marin, A.V., Jiménez-Reinoso, A., Mazariegos, M.S., Román-Ortiz, E. and Regueiro, J.R. (2022) T-Cell Receptor Signaling in Schimke Immuno-Osseous Dysplasia Is Smarcal1-Independent. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 979722. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.979722>
- [41] Bertaina, A., Grimm, P.C., Weinberg, K., Parkman, R., Kristovich, K.M., Barbarito, G., *et al.* (2022) Sequential Stem Cell-Kidney Transplantation in Schimke Immuno-Osseous Dysplasia. *New England Journal of Medicine*, **386**, 2295-2302. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2117028>
- [42] Orozco, R.A.P., Padilla-Guzmán, A., Forero-Delgadillo, J.M., Jiménez, V.A.O., Pachajoa, H., Parra, N.J.V., *et al.* (2023) Schimke Immuno-Osseous Dysplasia. A Case Report in Colombia. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, **37**, Article 100995. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100995>
- [43] Severino, M., Giacomini, T., Verrina, E., Prato, G. and Rossi, A. (2018) Reversible Cerebral Vasoconstriction Complicating Cerebral Atherosclerotic Vascular Disease in Schimke Immuno-Osseous Dysplasia. *Neuroradiology*, **60**, 885-888. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2052-y>
- [44] Haffner, D.N., Rollins, N.K. and Dowling, M.M. (2019) Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Novel Mechanism for Neurological Complications in Schimke Immuno-Osseous Dysplasia. *Pediatric Neurology*, **92**, 67-70. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.10.022>
- [45] Akalın, A., Taskiran, E.Z., Şimşek-Kiper, P.Ö., Utine, E., Alanay, Y., Özçelik, U., *et al.* (2021) Spondyloepimetaphyseal Dysplasia EXTL3-Deficient Type: Long-Term follow-Up and Review of the Literature. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **185**, 3104-3110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62378>
- [46] Oud, M.M., Tuijnburg, P., Hempel, M., van Vlies, N., Ren, Z., Ferdinandusse, S., *et al.* (2017) Mutations in EXTL3 Cause Neuro-Immuno-Skeletal Dysplasia Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, **100**, 281-296.

- <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.013>
- [47] Bajaj, S., Satoskar, P., Nair, A., Sheth, F., Sheth, J. and Sheth, H. (2022) An Ultra-Rare Case of Immunoskeletal Dysplasia with Neurodevelopmental Abnormalities in an Indian Patient with Homozygous C.953c > T Variant in *EXTL3* Gene: A Case Report. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03143-2>
- [48] Zhang, Y., Yu, X., Ichikawa, M., Lyons, J.J., Datta, S., Lamborn, I.T., *et al.* (2014) Autosomal Recessive Phosphoglucomutase 3 (PGM3) Mutations Link Glycosylation Defects to Atopy, Immune Deficiency, Autoimmunity, and Neurocognitive Impairment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 1400-1409.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.013>
- [49] Yang, L., Fliegau, M. and Grimbacher, B. (2014) Hyper-IgE Syndromes: Reviewing PGM3 Deficiency. *Current Opinion in Pediatrics*, **26**, 697-703. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000158>
- [50] Fadil, I., Ben-Ali, M., Jeddane, L., Barbouche, M. and Bousfiha, A.A. (2021) The Seven STAT3-Related Hyper-IgE Syndromes. *Journal of Clinical Immunology*, **41**, 1384-1389. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01041-3>
- [51] Tsilifis, C., Freeman, A.F. and Gennery, A.R. (2021) STAT3 Hyper-IgE Syndrome—An Update and Unanswered Questions. *Journal of Clinical Immunology*, **41**, 864-880. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01051-1>
- [52] Karaaslan, B.G., Turan, I., Aydemir, S., Meric, Z.A., Atay, D., Akcay, A., *et al.* (2023) Neurologic Status of Patients with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Clinical Immunology*, **43**, 2062-2075. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01585-6>
- [53] Schejter, Y.D., Even-Or, E., Shadur, B., NaserEddin, A., Stepensky, P. and Zaidman, I. (2019) The Broad Clinical Spectrum and Transplant Results of PNP Deficiency. *Journal of Clinical Immunology*, **40**, 123-130. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00698-1>
- [54] Eichinger, A., von Bernuth, H., Dedieu, C., Schroeder, S.A., la Marca, G., Albert, M.H., *et al.* (2021) Upfront Enzyme Replacement via Erythrocyte Transfusions for PNP Deficiency. *Journal of Clinical Immunology*, **41**, 1112-1115. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01003-9>
- [55] Dehkordy, S.F., Aghamohammadi, A., Ochs, H.D. and Rezaei, N. (2011) Primary Immunodeficiency Diseases Associated with Neurologic Manifestations. *Journal of Clinical Immunology*, **32**, 1-24. <https://doi.org/10.1007/s10875-011-9593-8>
- [56] Flinn, A.M. and Gennery, A.R. (2018) Adenosine Deaminase Deficiency: A Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **13**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0807-5>
- [57] Bradford, K.L., Moretti, F.A., Carbonaro-Sarracino, D.A., Gaspar, H.B. and Kohn, D.B. (2017) Adenosine Deaminase (ADA)-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (SCID): Molecular Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Immunology*, **37**, 626-637. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0433-3>
- [58] Whitmore, K.V. and Gaspar, H.B. (2016) Adenosine Deaminase Deficiency—More than Just an Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article ID: 314. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00314>
- [59] Kohn, D.B., Booth, C., Shaw, K.L., Xu-Bayford, J., Garabedian, E., Trevisan, V., *et al.* (2021) Autologous *Ex Vivo* Lentiviral Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. *New England Journal of Medicine*, **384**, 2002-2013. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2027675>
- [60] Szczawińska-Popłonyk, A., Bernat-Sitarz, K., Schwartzmann, E., Piechota, M. and Badura-Stronka, M. (2022) Clinical and Immunological Assessment of APDS2 with Features of the SHORT Syndrome Related to a Novel Mutation in PIK3R1 with Reduced Penetrance. *Allergologia et Immunopathologia*, **50**, 1-9. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i4.510>
- [61] Vanselow, S., Wahn, V. and Schuetz, C. (2023) Activated Pi3kδ Syndrome—Reviewing Challenges in Diagnosis and Treatment. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1208567. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1208567>
- [62] Bravo García-Morato, M., García-Miñaur, S., Molina Garicano, J., Santos Simarro, F., Del Pino Molina, L., López-Granados, E., *et al.* (2017) Mutations in PIK3R1 Can Lead to APDS2, SHORT Syndrome or a Combination of the Two. *Clinical Immunology*, **179**, 77-80. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.03.004>
- [63] Jamee, M., Moniri, S., Zaki-Dizaji, M., Olbrich, P., Yazdani, R., Jadidi-Niaragh, F., *et al.* (2020) Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated Pi3kδ Syndrome (APDS): A Systematic Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **59**, 323-333. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08738-9>
- [64] Nunes-Santos, C.J., Uzel, G. and Rosenzweig, S.D. (2019) PI3K Pathway Defects Leading to Immunodeficiency and Immune Dysregulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **143**, 1676-1687. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.017>
- [65] Beimdiek, J., Hennig, R., Burock, R., Puk, O., Biskup, S., Rapp, E., *et al.* (2022) Serum *N*-Glycomics of a Novel CDG-IIb Patient Reveals Aberrant Igg Glycosylation. *Glycobiology*, **32**, 380-390. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwac003>
- [66] Kim, Y., Seo, G.H., Jung, E., Jang, J., Kim, S.Z. and Lee, B.H. (2017) Characteristic Dysmorphic Features in Congenital Disorders of Glycosylation Type IIb. *Journal of Human Genetics*, **63**, 383-386.

- <https://doi.org/10.1038/s10038-017-0386-7>
- [67] Teutonico, F., Volpe, C., Proto, A., Costi, I., Cavallari, U., Doneda, P., *et al.* (2024) Early Onset Epileptic and Developmental Encephalopathy and MOGS Variants: A New Diagnosis in the Whole Exome Sequencing (WES) Era. *Neurogenetics*, **25**, 281-286. <https://doi.org/10.1007/s10048-024-00754-y>
- [68] Anzai, R., Tsuji, M., Yamashita, S., Wada, Y., Okamoto, N., Saito, H., *et al.* (2021) Congenital Disorders of Glycosylation Type IIb with MOGS Mutations Cause Early Infantile Epileptic Encephalopathy, Dysmorphic Features, and Hepatic Dysfunction. *Brain and Development*, **43**, 402-410. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.10.013>
- [69] Talbert, M.L., Malicdan, M.C.V. and Introne, W.J. (2023) Chediak-higashi Syndrome. *Current Opinion in Hematology*, **30**, 144-151. <https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000766>
- [70] Morimoto, M., Nicoli, E., Kuptanon, C., Roney, J.C., Serra-Vinardell, J., Sharma, P., *et al.* (2023) Spectrum of *LYST* Mutations in Chediak-Higashi Syndrome: A Report of Novel Variants and a Comprehensive Review of the Literature. *Journal of Medical Genetics*, **61**, 212-223. <https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109420>
- [71] Gil-Krzewska, A., Wood, S.M., Murakami, Y., Nguyen, V., Chiang, S.C.C., Cullinane, A.R., *et al.* (2016) Chediak-higashi Syndrome: Lysosomal Trafficking Regulator Domains Regulate Exocytosis of Lytic Granules but Not Cytokine Secretion by Natural Killer Cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 1165-1177. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.039>
- [72] Shirazi, T.N., Snow, J., Ham, L., Raglan, G.B., Wiggs, E.A., Summers, A.C., *et al.* (2019) The Neuropsychological Phenotype of Chediak-Higashi Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **14**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1049-x>
- [73] Koh, K., Tsuchiya, M., Ishiura, H., Shimazaki, H., Nakamura, T., Hara, H., *et al.* (2021) Chédiak-Higashi Syndrome Presenting as a Hereditary Spastic Paraplegia. *Journal of Human Genetics*, **67**, 119-121. <https://doi.org/10.1038/s10038-021-00977-z>
- [74] Lehky, T.J., Groden, C., Lear, B., Toro, C. and Introne, W.J. (2016) Peripheral Nervous System Manifestations of Chediak-Higashi Disease. *Muscle & Nerve*, **55**, 359-365. <https://doi.org/10.1002/mus.25259>
- [75] Chorin, O., Hirsch, Y., Rock, R., Salzer Sheelo, L., Goldberg, Y., Mandel, H., *et al.* (2022) Vici Syndrome in Israel: Clinical and Molecular Insights. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 991721. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.991721>
- [76] Byrne, S., Dionisi-Vici, C., Smith, L., Gautel, M. and Jungbluth, H. (2016) Vici Syndrome: A Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **11**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0399-x>
- [77] Mahjoubi, F., Shabani, S., Khakbapour, S. and Khaligh Akhlaghi, A. (2022) Novel EPG5 Mutation Associated with Vici Syndrome Gene. *Case Reports in Genetics*, **2022**, Article ID: 5452944. <https://doi.org/10.1155/2022/5452944>
- [78] Byrne, S., Jansen, L., U-King-Im, J., Siddiqui, A., Lidov, H.G.W., Bodi, I., *et al.* (2016) EPG5-Related Vici Syndrome: A Paradigm of Neurodevelopmental Disorders with Defective Autophagy. *Brain*, **139**, 765-781. <https://doi.org/10.1093/brain/awv393>
- [79] Kose, H., Karali, Z., Bodur, M., Cekic, S. and Sebnem Kilic, S. (2024) Neurological Involvement in Patients with Primary Immunodeficiency. *Allergologia et Immunopathologia*, **52**, 85-92. <https://doi.org/10.15586/aei.v52i1.961>
- [80] Bernard-Valnet, R., Koralnik, I.J. and Du Pasquier, R. (2021) Advances in Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Annals of Neurology*, **90**, 865-873. <https://doi.org/10.1002/ana.26198>
- [81] Zhao, C., Liu, C. and Li, X. (2024) Clinical Characteristics of Chinese Neonates with Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1291345. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1291345>