DOI: 10.16016/j.1000-5404.201511157

NEMO 基因新突变致少汗型外胚层发育不良伴免疫缺陷病 1 例

李 琳[1],蒋利萍[1],刘 霞[1],汪 涛[1],罗 冲[2],唐雪梅[2] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院儿科研究所:临床免疫研究室[1],肾脏免疫科[2],儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地)

[**摘要**] **目的** 探讨 1 例少汗型外胚层发育不良伴免疫缺陷(ectodermal dysplasia and immunodeficiency,EDA-ID)患儿的临床特征和基因突变。**方法** 患儿于 2014 年 12 月收入我院肾脏免疫科,根据其临床表现及家族史,常规免疫学筛查除外常见原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency disease, PID),qRT-PCR 在 mRNA 水平检测患儿与对照(患儿父亲)IL-12/IFN-γ 通路的完整性,并对患儿及其家系的 NEMO 基因进行分析。**结果** 患儿反复发热,皮肤苍白干燥,头发稀疏,前额轻微突出,无牙胚发育,有真菌和卡介苗(BCG)感染。全血经 BCG 与 IFN-γ 联合刺激后,与单独的 BCG 刺激比较,患儿 IL-12B 的 mRNA 表达降低($P<0.05$),而健康对照组 IL-12B 表达明显增加。患儿 NEMO 基因第 10 外显子出现一个纯合错义突变位点 c.1241T>A,p.V414D,其母亲与二姨为相同位点的杂合突变。**结论** 反复发热伴 BCG 感染的男性患儿合并皮肤苍白无汗、毛发稀疏、无牙等外胚层发育不良表型时,应考虑 NEMO 基因突变,母系家族色素失禁的病史有助于诊断,结合 IL-12/IFN-γ 轴的功能完整性检测和基因分析,可以早期诊断 EDA-ID。

[**关键词**] NEMO 基因;外胚层发育不良;原发性免疫缺陷;卡介苗感染

[**中图法分类号**] R394.2;R725.933;R758.5 [**文献标志码**] A

Novel missense mutation of NEMO gene in a boy with ectodermal dysplasia and immunodeficiency

Li Lin[1], Jiang Liping[1], Liu Xia[1], Wang Tao[1], Luo Chong[2], Tang Xuemei[2] ([1]Department of Clinical Immunology, [2]Department of Immunology and Kidney, Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the clinical features and NEMO gene mutation in a boy with ectodermal dysplasia and immunodeficiency (EDA-ID). **Methods** According to the patient's clinical presentation and family history, the integrity of the IL-12/IFN-γ axis was detected by Q-RT-PCR after ruling out the common primary immunodeficiency disease (PID), and then NEMO gene was sequenced. **Results** The patient showed recurrent fever, pale skin, sparse hair, mild frontal bossing, and fungus and BCG infections. The X-ray of the head revealed no obvious tooth germ. The expression of IL-12B mRNA in the whole blood cells was reduced more after stimulation with BCG plus IFN-γ than BCG alone ($P<0.05$). NEMO gene sequencing analysis found 1241T>A substitution mutation in exon 10, predicting valine-to-aspartic acid missense mutation at the 414th amino acid site (p.V414D). The mother and one of her sisters had heterozygous mutations at the same site. **Conclusion** Male children with BCG infections and recurrent

[**基金项目**] 重庆医科大学附属儿童医院罕见疑难病专项(hjyn2013-1)

[**通信作者**] 蒋利萍,E-mail: jianglp2005@126.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160201.1434.031.html(2016-02-01)

fever should be considered to have mutation of NEMO gene, especially when there are some ectodermal dysplasia phenotypes such as pale and dry skin without sweat, sparse hair and no teeth. Matrilineal family history of incontinentia pigmenti is helpful to diagnosis. EDA-ID can be diagnosed early by combining the integrity test of IL-12/IFN-γ axis and genetic analysis.

[**Key words**] NEMO gene; ectoderm dysplasia; primary immunodeficiency; BCG infection

Supported by the Special Fund of Rare and Complicated Diseases from Children's Hospital of Chongqing Medical University (hjyn2013-1). Corresponding author: Jiang Liping, E-mail: jianglp2005@126.com

NF-κB 关键调节因子(NEMO)基因,也称为 B 细胞编码 κ 轻链多肽抑制基因(IKBKG),主要编码 IκB 激酶(IKK)复合物的调节亚基 IKKγ。当细胞受到各种胞内外刺激后,IKK 激活使 IκB 磷酸化,然后 IκB 从 NF-κB 上脱落并被泛素化,从而使 NF-κB 被激活并转位入核,参与免疫应答、炎症反应、细胞增殖与凋亡等一系列反应[1-2]。目前国内关于 NEMO 基因突变的报道,多为共有序列 NEMO△4-10 缺失导致 X 连锁显性遗传的Ⅱ型色素失禁症(incontinentia pigmenti Ⅱ, IP2),由于男性患儿常在胚胎时期死亡,多为女性发病[3]。而 NEMO 基因的微小突变,男性多可存活,但会导致少汗型外胚层发育不良伴免疫缺陷病(ectodermal dysplasia and immunodeficiency, EDA-ID)[4]。

EDA-ID 为 X 连锁隐性遗传病,国内未见报道。1986 年,该病由 Frix 团队首次报道,该男性患儿死于粟粒性肺结核,而直到 2001 年,NEMO 才被证实为其致病基因[4],其发病率为 1:250 000[5-6]。临床表现主要是皮肤色素减少、头发稀疏、汗腺缺失或发育不全、无牙等外胚层发育不良表型和易感分枝杆菌、化脓性细菌等[4]。

我国婴儿多出生即接种卡介苗(BCG),它的易感性可能与宿主 IL-12/IFN-γ 功能轴的完整性有关[7]。该功能轴目前已发现 9 种致病基因,包括 2 种 X 连锁的基因突变(NEMO、CYBB)和 7 种常染色体基因突变(IFNGR1、IFNGR2、STAT1、IL12B、IL12RB1、ISG15 和 IRF8)[8-9]。

我院收治的 1 例 EDA-ID 患儿发现了一个新的 NEMO 基因突变位点,并通过收集患儿临床资料,结合文献,探讨 EDA-ID 的临床特征和基因突变,旨在提高临床医师对该病的早期认识。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患儿,男性,6 周龄,主诉为"反复发热、咳嗽半月",伴有 BCG 局部感染和轻微的外胚层发育不良表型,于 2014 年 12 月收入我院肾脏免疫科。本研究获得重庆医科大学附属儿童医院伦理审查批准,患儿家长已签署知情同意书。

1.2 qRT-PCR 检测

取患儿与健康对照(患儿父亲)各 2 mL 肝素抗凝血,用含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基 4 mL,即以 1∶2稀释,加入 600 U 的青霉素和 600 μg 链霉素,混合后分为 4 组,每组 1.5 mL,置于 24 孔培养板:①无刺激组,②BCG(0.25 μg/mL)刺激组,③BCG(0.25 μg/mL)+IL-12p70 (20 ng/mL;美国 PeproTech 公司)刺激组,④BCG(0.25 μg/mL)+IFN-γ(2 500 U/mL;美国 PeproTech 公司)刺激组。培养板置于 37 ℃、5% CO_2 的培养箱,培养 28 h 后提取总 RNA(全血 RNA 提取试剂盒,北京百泰克),逆转录为 cDNA(逆转录试剂盒,日本 TaKaRa 公司),采用 qRT-PCR 检测 IL-12B 和 IFN-γ 的 mRNA 水平。

1.3 基因分析

取患儿与其父母家系成员肝素抗凝血各 300 μL,全血法提取总 RNA(试剂盒同前),再逆转录为 cDNA(试剂盒同前)。由于 NEMO 基因下游存在一个序列排列方向与其相反的高度同源的假基因 ΔNEMO[10],我们选择分析其 cDNA 而不是 DNA。引物由 Primer Premier 5 软件设计,PCR 产物送上海生物工程有限公司进行测序。测序结果在美国国家生物技术信息中心(NCBI)进行 BLAST 比对。

1.4 统计学分析

qRT-PCR 数据由 BioRad CFX Manager 软件录入,结果采用 Graph Pad Prism 5 统计软件分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

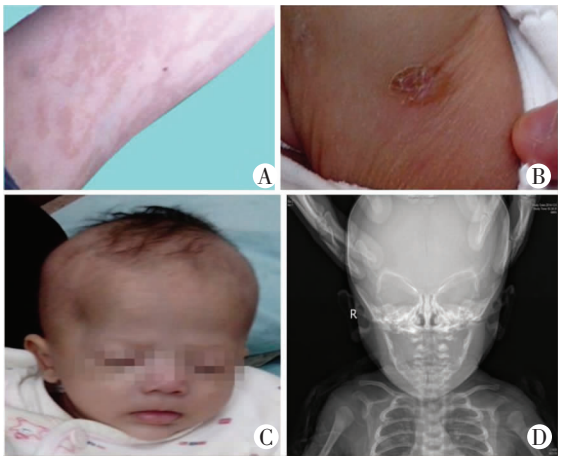
2.1 临床特征

患儿生后 5 d,因新生儿肺炎和病理性黄疸在当地住院治疗 14 d,好转后出院。1 周后再次出现发热、咳嗽,于当地医院经头孢曲松和泰能等抗生素治疗13 d,

并输注丙种球蛋白1次,病情无明显改善转入我院。患儿有1兄,7个月时死于粟粒性肺结核和可疑的先天性外胚层发育不良。母有1兄,于70 d时病故,死因不详。患儿母亲与二姨躯干和四肢有条索状色素沉着(图1A),患儿因母亲瘢痕子宫于孕38周时行剖宫产,出生即接种卡介苗,至入院时卡疤处仍化脓,结痂后疤痕直径超过10 mm(图1B)。

查体:体温38 ℃,发育正常,营养状况差,消瘦。皮肤苍白干燥,发热及退热时均无汗,头发稀疏,发色、眉色淡,前额轻微突出(图1C)。口腔黏膜两侧有不易拭去的白膜。左上臂卡疤处有化脓,颈、腹股沟可扪及3枚0.2 cm×0.3 cm淋巴结,活动、无压痛。

入院后予以倍能抗感染、保肝、保心治疗,患儿仍反复发热(体温波动于38~39 ℃),20 d后出院。出院后反复腹泻1周,食欲减退,体质量不增,无牙萌出(图1D),于6月龄时死亡。



A:患儿母亲左臂条索样色素沉着;B:患儿左上臂卡介苗接种处,脓疱破溃后疤痕直径>10 mm;C:患儿皮肤苍白,头发稀疏,额头轻微突出;D:患儿牙胚正位X线片表现　未见明显牙胚影

图1　EDA-ID患儿与其母亲主要临床表现

2.2　实验室及影像学检测结果

2.2.1　血常规　　白细胞(WBC)8.26×10^9/L,中性粒细胞比例79%,淋巴细胞比例18%。

2.2.2　肝功能　　谷丙转氨酶(ALT)331 U/L,谷草转氨酶(AST)128 U/L,余正常。

2.2.3　脑脊液常规及生化　　常规:潘氏(Pandy)试验(+),细胞计数20×10^6/L,其中白细胞10×10^6/L,余正常;脑脊液生化:蛋白质水平773.4 mg/L,余正常。

2.2.4　常规免疫学检查　　血清免疫球蛋白:IgG 12.9 g/L(参考值:2.75~12.3 g/L),IgA<0.067 g/L(参考值0.1~0.57 g/L),IgM<0.042 g/L(参考值:0.64~1.63 g/L);淋巴细胞亚群:$CD3^+$ 80.5%(参考值:55%~90%),$CD4^+$ 63.9%(参考值:39%~69%),$CD8^+$ 15.6%(参考值:7%~35%),$CD19^+$ 13.3%(参考值:3%~60%),$CD16^+$ $CD56^+$ 3.9%(参考值:3%~23%)。

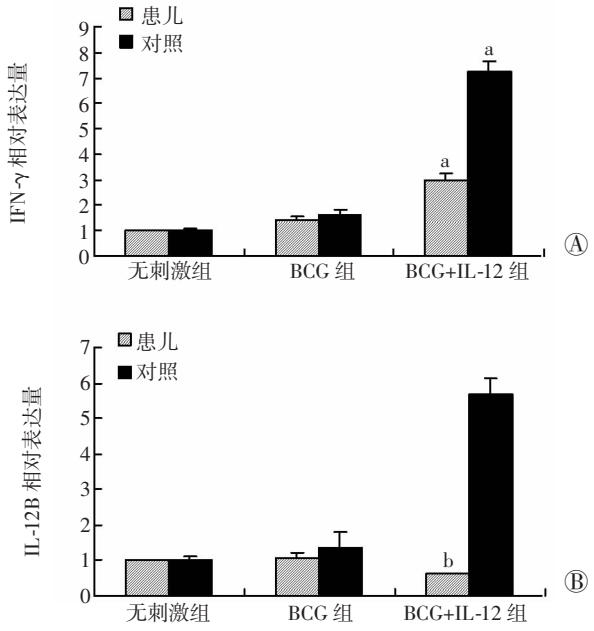
2.2.5　特殊免疫学检查　　精细免疫细胞分型:记忆B细胞($CD19^+$ $CD27^+$)0.05%(参考值:0.1%~1.9%),余正常;中性粒细胞呼吸爆发试验和NK细胞杀伤活性检测结果正常。

2.2.6　其他检查　　卡疤脓液涂片未见抗酸杆菌。口腔白膜涂片发现革兰阳性细菌和真菌孢子。痰培养:大肠埃希菌和白色假丝酵母菌生长。(1,3)-β-D-葡聚糖检测(G试验)160.40 pg/mL(参考值<60 pg/mL)。

2.2.7　影像学检查　　胸部X线片提示肺炎。牙胚正位X线片:未见明显牙胚影(图1D)。

2.3　qRT-PCR在mRNA水平检测IL-12/IFN-γ通路的完整性

患儿全血经BCG与IL-12p70联合刺激后的IFN-γ表达,比单独BCG刺激明显增加($P<0.05$),这与对照组一致;而患儿全血经BCG与IFN-γ联合刺激后,与单独BCG刺激比较,IL-12B表达降低($P<0.05$),对照组IL-12B表达明显增加(图2)。

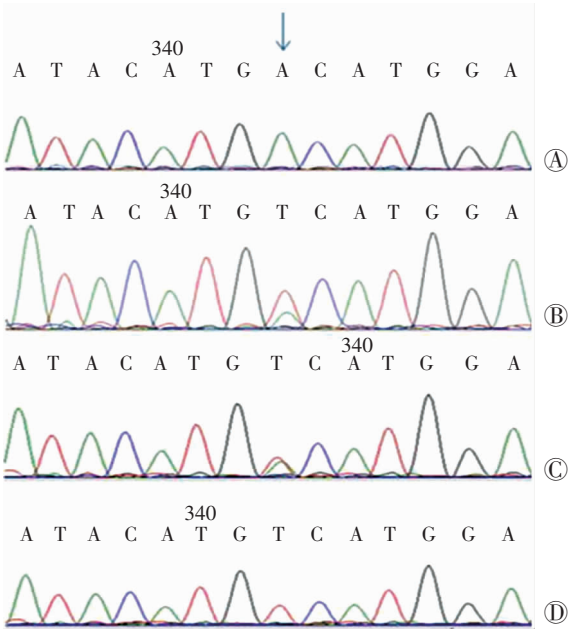


A:IFN-γ;B:IL-12B　a:$P<0.05$,与BCG组比较;b:$P<0.05$,与无刺激组比较

图2　qRT-PCR在mRNA水平检测IL-12/IFN-γ通路的完整性

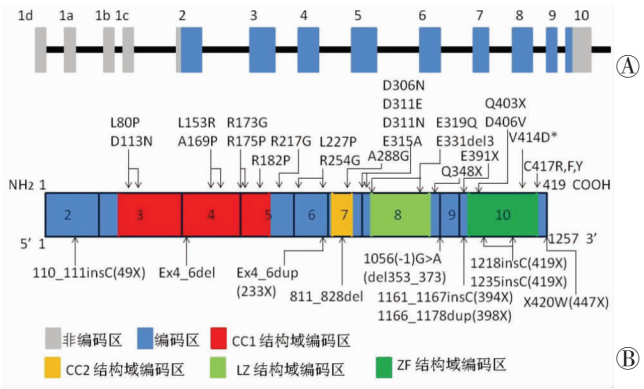
2.4　患儿及其家系的基因分析

结合患儿临床表现和家族史,我们对 NEMO 基因进行了序列分析,发现位于第 10 外显子的 1 个纯合错义突变位点 c.1241T>A,p.V414D ,其母亲和二姨为相同位点的杂合突变(图 3)。NEMO 基因结构、已报道突变位点和本次发现的新突变的位置见图 4。我们对 50 名无血缘关系的健康女性(100 条染色体)的 NEMO 基因进行测序,确认这种突变不是多态性,而是致病的。根据患儿及其家系的 NEMO 基因测序结果绘制家系图(图 5)。



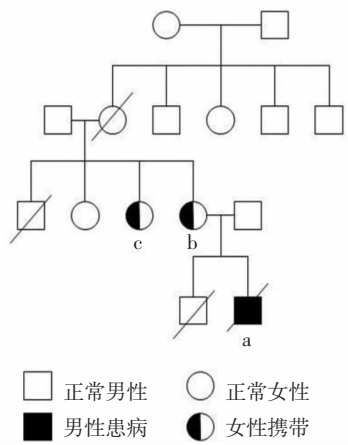
A:患儿;B:母亲; C:二姨; D:正常对照　箭头示基因突变位点

图 3　EDA-ID 患儿 NEMO 基因测序图



A:NEMO 基因结构;B:NEMO 基因 mRNA 结构及已报道突变位点　*:本例突变位点

图 4　NEMO 基因结构及已报道突变位点



患儿(a)为先证者,其母亲(b)与二姨(c)为携带者

图 5　EDA-ID 患儿家系图

3　讨论

NF-κB 关键调节因子(NEMO)基因,位于 Xq28,含 10 个外显子,共编码 419 个氨基酸,它包含 4 个折叠的功能结构域:位于氨基端的卷曲螺旋 1(coiled-coil-1, CC1)和位于羧基端的卷曲螺旋 2(coiled-coil-2, CC2)、亮氨酸拉链(Leu-zipper,LZ)、锌指(zinc-finger,ZF)结构域[2]。NEMO 编码的蛋白 IKKγ,是连接 IKKα 和 IKKβ 的支架蛋白,同时也是 NF-κB 的必需调节蛋白,它的泛素化可激活 NF-κB 信号通路,使其转位入核,参与外异蛋白 A(EDA)、CD40、IL-1、TNF-α 和 TCR 等上游信号的传导[1-2]。

外异蛋白 A 属于 TNF 超家族,是一种膜结合蛋白,通过连接 EDA 受体(EDAR),在外胚层与中胚层之间的信号传导中起着十分重要的作用,该信号通路的损伤可引起外胚层发育不良[6]。典型的外胚层发育不良表型有皮肤色素减少,眶周皱纹及色素沉着,头发稀疏,汗腺缺失或发育不全,无牙、萌出延迟或锥形牙,额头突出和塌鼻梁等[4]。由于 NEMO 在 NF-κB 信号通路中的重要作用,它的功能损伤引起的外胚层发育不良多伴有免疫缺陷的临床表现。目前已报道的 NEMO 基因的微小突变中,40% 为错义突变,大多位于第 10 外显子,尤其是锌指结构域,这个区域含有 NEMO 泛素化结合位点,在与 NF-κB 上游刺激信号因子的连接中,有着重要的调节作用[4,11-13]。NEMO 基因突变的临床表型十分多样,国外已报道的病例中,77% 有锥形牙或无牙、头发稀疏、少汗或无汗等外胚层发育不良表型,86% 易感化脓性细菌,44% 易感分枝杆菌,也有部分真菌感染的报道。多样的临床表型主要与 NEMO 参与多个信号传导通路有关。患儿不仅对

多种微生物易感,还有典型的高 IgM、低 IgG 等免疫球蛋白异常,记忆 B 细胞减少,NK 细胞杀伤活性降低和 IL-12/IFN-γ 轴功能损伤等[13-14]。94% 已报道的亚等位 NEMO 基因突变有 CD40 信号通路的损伤,主要影响 CD40 介导的 B 细胞的增殖分化和免疫球蛋白的转化重组,以及 CD40-NEMO-NF-kB 信号通路介导的 IL-12 的产生,后者主要调节 T 细胞和单核/树突细胞对分枝杆菌的免疫应答[15-16]。IL-12 有多功能的免疫调节作用,又被称为细胞毒淋巴细胞成熟因子或自然杀伤细胞刺激因子,可以促进细胞毒性 T 细胞的生成,增强 NK 细胞毒性。IL-12B 基因编码 IL-12p40,为 IL-12 与 IL-23 的共同亚基,IL-23 可以促进 T 细胞增殖,分化 Th17 细胞,其后产生的细胞因子 IL-17 对抵御白色念球菌、组织胞浆菌等真菌的感染极为重要[9,13,17]。本例患儿 NEMO 锌指结构域突变,有牛结核分枝杆菌(卡介苗)和真菌感染,记忆 B 细胞减少,亦有 IL-12/IFN-γ 功能轴的损伤,但 NK 细胞杀伤活性正常,与多数锌指区域突变典型的高 IgM、低 IgG 不同,患儿 IgG 稍高(有院外丙球输注史),IgA 和 IgM 低下,考虑到患儿年龄幼小,免疫球蛋白可能会随年龄而增高,文献中亦有类似报道[18]。

由于 NEMO 突变位点分布整个基因,且 NF-κB 参与多个信号通路,EDA-ID 的临床表现多样,而外胚层发育不良表型早期多不明显,诊断十分困难,早期识别应遵循典型的免疫异常和遗传分析。NEMO 位于 IL-12/IFN-γ 功能轴,该轴主要与宿主对分枝杆菌的应答有关[8]。我国结核高发,婴儿出生时即接种卡介苗,一般无不良反应。卡疤化脓,愈合延迟,或疤痕直径大于 10 mm 等局部不良反应和播散性感染应警惕免疫缺陷病[19]。本例患儿在接种卡介苗后出现局部感染,肺部感染持续,抗生素治疗效果不佳,不除外有播散性 BCG 病的可能性。对卡介苗感染的患儿,检测 IL-12/IFN-γ 轴的功能完整性可以对该轴上可能存在的基因损伤做一个快速筛查。

NEMO 基因突变在女性主要表现为 XD-IP,其母系家族相关病史亦有助于诊断。经典皮肤病变有 4 个阶段:①早期的红斑基础上出现囊泡和脓疱;②疣状增生性皮疹;③线性色素沉着;④形成萎缩的瘢痕[20]。本研究中,患儿母亲与二姨均为杂合 c.1241T > A,p.V414D,她们在幼儿时期,也都经历了红斑和水疱,并在躯干和四肢留下了条索状的色素沉着,患儿外婆也有类似经历,34 岁时病故,死因不明。

在 EDA-ID 治疗方面,目前预防性抗生素治疗和免疫球蛋白替代疗法并没有明显效果,而造血干细胞移植,由于世界上只有很少的成功案例,其有效性尚不清楚[4]。

EDA-ID 在国内罕见,且临床表型多样,早期识别和诊断十分重要。卡介苗感染伴外胚层发育不良应该警惕 EDA-ID,结合 IL-12/IFN-γ 轴的功能完整性检测和基因遗传分析,有助于早期诊断。

参考文献:

[1] Doffinger R, Smahi A, Bessia C, *et al*. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling[J]. Nat Genet, 2001, 27(3): 277-285. DOI:10.1038/85837

[2] Haverkamp M H, Marciano B E, Frucht D M, *et al*. Correlating interleukin-12 stimulated interferon-γ production and the absence of ectodermal dysplasia and anhidrosis (EDA) in patients with mutations in NF-κB essential modulator (NEMO)[J]. J Clin Immunol, 2014, 34(4): 436-443. DOI:10.1007/s10875-014-9998-2

[3] 樊子川, 张萍, 杨琳, 等. 色素失禁症临床表型与 NEMO 基因突变 7 例并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(3): 205-209. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2013.03.010

[4] Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency[J]. Allergol Int, 2012, 61(2): 207-217. DOI:10.2332/allergolint.12-RAI-0446

[5] Orange J S, Jain A, Ballas Z K, *et al*. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(4): 725-733. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.01.762

[6] Keller M D, Petersen M, Ong P, *et al*. Hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency with coincident NEMO and EDA mutations[J]. Front Immun, 2011, 2: 61. DOI:10.3389/fimmu.2011.00061

[7] Cavusoglu C, Edeer-Karaca N, Azarsiz E, *et al*. Rifampicin-resistant Mycobacterium bovis BCG strain isolated from an infant with NEMO mutation[J]. Mikrobiyol Bul, 2015, 49(2): 272-277. DOI: 10.5578/mb.8779

[8] Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, *et al*. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-γ immunity[J]. Semin Immunol, 2014, 26(6): 454-470. DOI:10.1016/j.smim.2014.09.008

[9] Wu U I, Holland S M. Host susceptibility to non-tuberculous

mycobacterial infections[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(8): 968-980. DOI:10.1016/S1473-3099(15)00089-4

[10] Jain A, Ma C A, Liu S, *et al*. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia[J]. Nat Immunol, 2001, 2(3): 223-228. DOI:10.1038/85277

[11] Hubeau M, Ngadjeua F, Puel A, *et al*. New mechanism of X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency: impairment of ubiquitin binding despite normal folding of NEMO protein[J]. Blood, 2011, 118(4): 926-935. DOI:10.1182/blood-2010-10-315234

[12] Salt B H, Niemela J E, Pandey R, *et al*. IKBKG (nuclear factor-κ B essential modulator) mutation can be associated with opportunistic infection without impairing Toll-like receptor function[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(4): 976-982. DOI:10.1016/j.jaci.2007.11.014

[13] Haverkamp M H, van-de-Vosse E, van-Dissel J T. Nontuberculous mycobacterial infections in children with inborn errors of the immune system[J]. J Infect, 2014, 68(Suppl 1): S134-S150. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.024

[14] Jain A, Ma C A, Lopez-Granados E, *et al*. Specific NEMO mutations impair CD40-mediated c-Rel activation and B cell terminal differentiation[J]. J Clin Invest, 2004, 114(11): 1593-1602. DOI:10.1172/JCI200421345

[15] Hanson E P, Monaco-Shawver L, Solt L A, *et al*. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(6): 1169-1177.e16. DOI:10.1016/j.jaci.2008.08.018

[16] Bustamante J, Picard C, Boisson-Dupuis S, *et al*. Genetic lessons learned from X-linked Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1246: 92-101. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06273.x

[17] 李建华, 宋丰贵, 张效予. 深部真菌感染的发病机制及免疫治疗进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 862-863. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2007.11.022

[18] Orstavik K H, Kristiansen M, Knudsen G P, *et al*. Novel splicing mutation in the NEMO (IKK-gamma) gene with severe immunodeficiency and heterogeneity of X-chromosome inactivation[J]. Am J Med Genet A, 2006, 140(1): 31-39. DOI:10.1002/ajmg.a.31026

[19] 谢娜, 蒋利萍, 孔晓飞, 等. 原发性免疫缺陷病合并卡介苗感染新型白介素 12 受体 β1 基因突变一例[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(8): 601-604. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1310.2008.08.009

[20] Hadj-Rabia S, Rimella A, Smahi A, *et al*. Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor-κB essential modulator gene mutations[J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 64(3): 508-515. DOI:10.1016/j.jaad.2010.01.045

(**收稿**:2015-11-23;**修回**:2015-12-14)

(编辑 吴培红)