

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2312065 刘清华 (邓) 1

论著 · 临床研究

PI3K δ 过度活化综合征 7 例报道

刘清华¹ 彭力¹ 黄寒¹ 邓亮吉² 钟礼立¹

(1. 湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院儿童医学中心/儿童呼吸病学湖南省重点实验室,
湖南长沙 410005; 2. 长沙市第四医院儿科, 湖南长沙 410006)

[摘要] **目的** 总结 7 例 PI3K δ 过度活化综合征 (activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, APDS) 患儿的临床资料, 提高对该病的认识。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月—2023 年 8 月湖南省人民医院收治的 7 例 APDS 患儿的临床资料。**结果** 7 例患儿 (男 4 例, 女 3 例) 中位发病年龄为 30 个月, 中位诊断年龄为 101 个月。临床表现: 反复呼吸道感染、肝脾大及多部位淋巴结肿大 7 例, 脓毒血症 5 例, 中耳炎及多发性龋齿 3 例, 腹泻及关节痛 2 例, 淋巴瘤、系统性红斑狼疮各 1 例。4 例患儿行纤维支气管镜检查, 管腔内均可见大量散在的结节样突起。最常见的呼吸道病原为肺炎链球菌 (4 例)。6 例患儿为 p.E1021K 位点错义突变, 1 例为 p.434-475del 位点剪切突变。**结论** p.E1021K 是 APDS 患儿最常见的突变位点。对于具有反复呼吸道感染、肝脾大、多部位淋巴结肿大、中耳炎、龋齿等表现 1 项或多项, 且纤维支气管镜下见散在结节样突起的患儿, 需警惕 APDS。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (5): 499–505]

[关键词] PI3K δ 过度活化综合征; 反复呼吸道感染; 肝脾大; 淋巴结肿大; 结节样突起; 儿童

Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: report of seven cases

LIU Qing-Hua, PENG Li, HUANG Han, DENG Liang-Ji, ZHONG Li-Li. Pediatric Medical Center, First Hospital Affiliated to Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital/Hunan Provincial Key Laboratory of Pediatric Respiratory Disease, Changsha 410005, China (Zhong L-L, Email: 570047414@qq.com)

Abstract: Objective To summarize the clinical data of 7 children with activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome (APDS) and enhance understanding of the disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data of 7 APDS children admitted to Hunan Provincial People's Hospital from January 2019 to August 2023. **Results** Among the 7 children (4 males, 3 females), the median age of onset was 30 months, and the median age at diagnosis was 101 months. Recurrent respiratory tract infections, hepatosplenomegaly, and multiple lymphadenopathy were observed in all 7 cases. Sepsis was observed in 5 cases, otitis media and multiple caries were observed in 3 cases, and diarrhea and joint pain were observed in 2 cases. Lymphoma and systemic lupus erythematosus were observed in 1 case each. Fiberoptic bronchoscopy was performed in 4 cases, revealing scattered nodular protrusions in the bronchial lumen. The most common respiratory pathogen was *Streptococcus pneumoniae* (4 cases). Six patients had a p.E1021K missense mutation, and one had a p.434-475del splice site mutation. **Conclusions** p.E1021K is the most common mutation site in APDS children. Children who present with one or more of the following symptoms: recurrent respiratory tract infections, hepatosplenomegaly, multiple lymphadenopathy, otitis media, and caries, and exhibit scattered nodular protrusions on fiberoptic bronchoscopy, should be vigilant for APDS.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(5): 499-505]

Key words: Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome; Recurrent respiratory tract infection; Hepatosplenomegaly; Lymphadenopathy; Nodular protrusion; Child

[收稿日期] 2023-12-13; [接受日期] 2024-03-14

[基金项目] 湖南省儿童呼吸疾病重点实验室项目 (2019TP1043)。

[作者简介] 刘清华, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 钟礼立, 女, 主任医师, 教授。Email: 570047414@qq.com。

PI3K δ 过度活化综合征 (activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, APDS) 是一种由于不同的基因突变导致的常染色体显性遗传的原发性免疫缺陷病。因突变基因的不同分为 APDS1 及 APDS2 型, 目前二者的主要临床表现均为反复呼吸道感染、支气管扩张、持续疱疹病毒感染、良性淋巴组织增生、自身免疫性疾病和较高的淋巴瘤发生率等^[1-4]。目前国内外累计报道已经超过 285 例^[4-5]。Jamee 等^[6] 对已发表的 243 例 APDS 患者资料进行总结, 显示 APDS1 病例与 APDS2 病例之比为 2.8 : 1, 男女比为 1.4 : 1。随访其中 103 位患儿, 存活率为 87.9%, 感染出现的年龄一般小于 1 岁, 常见上呼吸道感染、肺炎、腹泻, 其中 APDS1 患者鼻窦炎更常见, 而 APDS2 患者更常见的则是肺炎和眼部感染。APDS 的发病存在地域的差异性。Coulter 等^[7] 通过对 53 例 APDS 患者进行资料整理, 发现 79.2% 为欧洲裔。近几年我国越来越多的 APDS 患者被确诊, 但仍存在诊断延迟现象^[2]。此外, 目前国内外病例报道鲜有提及纤维支气管镜下黏膜的改变情况, 而纤维支气管镜下检查较其他肺部影像学能够更加直观反映 APDS 患儿的肺部情况。本研究报道的 7 例 APDS 患儿, 其中 4 例行纤维支气管镜检查, 镜下特点均为支气管管腔内存在大量散在的结节样突起, 能为 APDS 患儿的临床诊断提供线索。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2019 年 1 月—2023 年 8 月在湖南省人民医院儿童医学中心诊治的经基因测序并 Sanger 测序验证的 7 例 APDS 患儿的临床资料。本研究经我院伦理委员会批准 (LL-20240219-1306)。

1.2 资料收集

通过湖南省人民医院大数据系统查阅患儿的病历记录、门诊复诊记录, 并进行电话回访, 收集患儿的临床资料。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。患儿的发病年龄及诊断年龄用中位数和范围表示; 计数资料用例数和百分率 (%) 表示。

2 结果

2.1 一般资料及临床特征

7 例 APDS 患儿中, 男 4 例, 女 3 例, 起病年龄为 4~58 个月 (中位年龄 30 个月); 诊断年龄为 73~131 个月 (中位年龄 101 个月)。7 例患儿均有反复肺炎、肝脾大及多部位淋巴结肿大, 6 例患儿同时具有鼻窦炎, 脓毒血症 5 例, 中耳炎、腺样体肥大及多发性龋齿 3 例, 腹泻及关节痛 2 例, 甲状腺功能减退症及淋巴瘤 1 例, 系统性红斑狼疮 1 例。呼吸道病原中, EB 病毒、巨细胞病毒及腺病毒 (各 3 例) 较常见, 4 例患儿感染肺炎链球菌, 合胞病毒、结核分枝杆菌及支原体感染各 1 例。7 例行胸部 CT 检查, 均存在不同程度的肺部感染。免疫学检查显示, 5 例 IgG 下降, 2 例 IgG 升高; 5 例 IgA 水平下降, 2 例升高; 7 例 IgM 均升高。3 例患儿的生长发育明显落后于同龄儿。见表 1。

4 例患儿行纤维支气管镜检查, 支气管管腔内均可见大量散在的结节样突起 (图 1)。

2.2 基因检测及治疗情况

7 例患儿中, 仅例 5 为 *PIK3RI* 基因剪切突变, 其余 6 例均为 *PIK3CD* 错义突变 (表 2)。6 例患儿使用静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 进行治疗, 例 1、例 4 及例 6 进行了造血干细胞移植, 其余 4 例目前均处于对症支持治疗中。所有患儿均随访 ≥ 1 年。进行了造血干细胞移植的 3 例患儿移植术后随访 1 年, 均存活, 术后其临床症状得到显著改善。例 2、例 3 患儿规律使用 IVIG 治疗, 随访 1 年, 呼吸道感染次数较前显著减少; 例 5、例 7 患儿随访 1 年, 目前在对症治疗中, 等待移植时机。

表 1 7 例 APDS 患儿的临床资料

病例	性别	发病/诊断年龄(月)	临床表现	病原	影像学检查	支气管镜检查	基因检测	治疗
1	女	4/73	反复呼吸道感染、肝脾大、多部位淋巴结肿大、生长发育迟缓、皮肤肉芽肿、鼻衄、甲状腺功能减退、高脂血症、脓毒血症、关节肿痛、IgG 下降、IgA 下降、IgM 升高	ADV、RSV、Cpn、CMV	胸部 CT：右肺及左下肺可见多发斑片状阴影，提示双肺炎症； 鼻窦 CT：上颌窦炎、腺样体肥大	未做	PIK3CD 基因错义突变	IVIG+造血干细胞移植
2	男	15/131	反复呼吸道感染、肝脾大、多部位淋巴结肿大、胸腔积液、呼吸功能不全、脓毒血症、牙龈炎、中耳炎、多发性龋齿、腮腺炎、IgG 下降、IgA 升高、IgM 升高	CMV、MTB、EBV、SP、白色念珠菌	胸部 CT：双肺炎症，左侧胸腔少量积液； 鼻窦 CT：全组鼻旁窦炎、中耳乳突炎； 腹部 B 超：肝脾大，腹腔内淋巴结增生，左侧胸腔积液	会厌、声门黏膜可见大量结节样突起；左右主支气管、左肺下叶可见大量结节样突起	PIK3CD 基因错义突变	规律使用 IVIG+等待移植
3	男	42/110	反复呼吸道感染、肝脾大、多部位淋巴结肿大、化脓性中耳炎、多发性龋齿、甲状旁腺瘤、脓毒血症、IgG 下降、IgA 升高、IgM 升高	HSV、ADV	胸部 CT：双肺炎症，右肺中叶支气管壁明显增厚； 鼻窦 CT：全组鼻旁窦炎、双侧中耳乳突炎、腺样体肥大	未做	PIK3CD 基因错义突变	规律使用 IVIG 治疗
4	男	37/106	反复呼吸道感染、肝脾大、多部位淋巴结肿大、低钾血症、IgG 下降、IgA 下降、IgM 升高、生长发育迟缓	ADV、SP、CMV、EBV	胸部 CT：双肺散在大片状炎症	全程管壁黏膜红肿，可见大量结节样突起；部分管腔呈鱼刺骨样扩张	PIK3CD 基因错义突变	IVIG+造血干细胞移植
5	男	58/96	反复呼吸道感染、肝脾大、多部位淋巴结肿大、多发性龋齿、中耳炎、关节肿痛、生长发育迟缓、IgG 下降、IgA 下降、IgM 升高	EBV、SP	胸部 CT：双肺炎症，左上肺舌段实变，左肺舌叶支气管狭窄； 鼻窦 CT：双侧上颌窦及蝶窦炎、双侧下鼻甲肥大、双侧中耳乳突炎	未做	PIK3RI 基因剪切突变	IVIG
6	女	30/77	反复呼吸道感染、肝脾大、多部位淋巴结肿大、低白蛋白血症、左心室肥大、脓毒血症、慢性腹泻、淋巴瘤、IgG 升高、IgA 下降、IgM 升高	EBV、MP、沃氏葡萄球菌	胸部 CTA：颈部、纵隔、肺门、腋窝、腹膜后、腹股沟多发增大淋巴结，双肺炎症，肝脾大； 鼻窦 CT：双侧上颌窦炎	会厌、气管、左右主支气管及分支支气管黏膜均可见大量结节样突起	PIK3CD 基因错义突变	IVIG+造血干细胞移植
7	女	11/101	反复呼吸道感染、肝脾大、多部位淋巴结肿大、低白蛋白血症、左心室肥大、脓毒血症、慢性腹泻、系统性红斑狼疮、IgG 升高、IgA 下降、IgM 升高	SP、人鼻病毒	胸部 CT：双肺炎炎、右肺支气管扩张伴部分黏液栓形成； 鼻窦 CT：鼻旁窦炎、扁桃体肿大、腺样体肥大； 双侧腋窝+腹腔超声：腋窝及腹腔内均可见多发淋巴结肿大	气管、支气管管腔壁均可见大量结节样突起；右上肺通气欠佳，近端管腔扩张、远端闭锁	PIK3CD 基因错义突变	对症支持治疗

注：[ADV] 腺病毒；[RSV] 呼吸道合胞病毒；[Cpn] 肺炎衣原体；[CMV] 巨细胞病毒；[MTB] 结核分枝杆菌；[EBV] EB 病毒；[HSV] 单纯疱疹病毒；[MP] 肺炎支原体；[SP] 肺炎链球菌；[CTA] CT 血管造影；[IgA] 免疫球蛋白 A；[IgG] 免疫球蛋白 G；[IgM] 免疫球蛋白 M；[IVIG] 静脉注射免疫球蛋白。

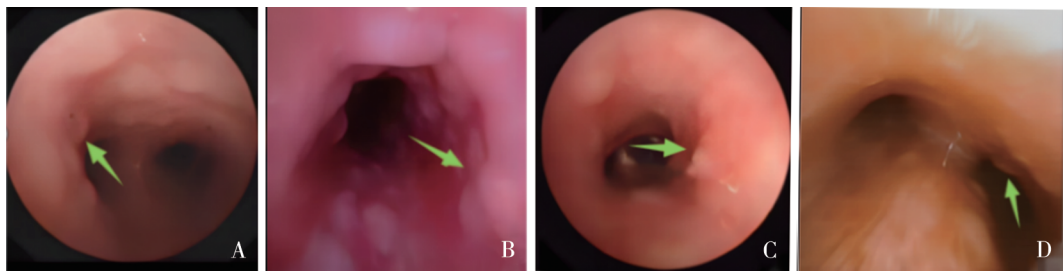


图 1 4 例患儿纤维支气管镜下表现 A (例 2): 气管、隆突均可见大量结节样突起; B (例 4): 左主支气管可见大量结节样突起; C (例 6): 右主支气管黏膜可见散在结节样突起; D (例 7): 管壁黏膜红肿, 支气管腔壁可见大量结节样突起。箭头所示为结节样突起。

表 2 7 例 APDS 患儿基因突变谱

病例	基因名称	突变形式	变异类型	蛋白位点	合子状态	ACMG 变异分类	遗传方式
1	<i>PIK3CD</i>	c.3061G>A	错义突变	p.E1021K	杂合	1 类致病性变异	AD
2	<i>PIK3CD</i>	c.3061G>A	错义突变	p.E1021K	杂合	1 类致病性变异	AD
3	<i>PIK3CD</i>	c.3061G>A	错义突变	p.E1021K	杂合	1 类致病性变异	AD
4	<i>PIK3CD</i>	c.3061G>A	错义突变	p.E1021K	杂合	1 类致病性变异	AD
5	<i>PIK3RI</i>	c.1425+1G>C	剪切突变	p.434-475del	杂合	1 类致病性变异	AR
6	<i>PIK3CD</i>	c.3061G>A	错义突变	p.E1021K	杂合	1 类致病性变异	AD
7	<i>PIK3CD</i>	c.3061G>A	错义突变	p.E1021K	杂合	1 类致病性变异	AD

注: [ACMG] 美国医学遗传学与基因组学学会; [AD] 常染色体显性遗传; [AR] 常染色体隐性遗传。

3 讨论

在免疫系统中, IA 类 PI3K 分子由 1 个催化亚基及 1 个调控亚基组成, 催化亚基中 P110 δ 由 *PIK3CD* 基因编码, *PIK3RI* 基因编码的不同转录本分别编码的是调控亚基 p85 α 、p55 α 、p50 α 。在造血干细胞、淋巴细胞和髓系细胞中表达最多的主要是催化亚基 P110 δ , 调节亚基的作用不仅体现在可以将催化亚基招募到质膜上, 并且可以防止其水解以及抑制其催化活性^[3, 8]。PI3K δ 作为由催化及调节亚基形成的异二聚体, 通过参与 PI3K-AKT-mTOR 信号通路, 转导细胞的生长、增殖及分化^[9]。*PIK3CD* 和 *PIK3RI* 基因突变致使该信号通路过度活化, 使得信号转导与细胞功能出现平衡紊乱, 抗体产生减少, B 细胞发育缺陷, T 细胞过度活化、耗竭、衰老等一系列的免疫系统的紊乱^[10]。

在发病年龄上, Jamee 等^[6]报道, 该病的中位确诊年龄为 12.0 岁 (范围: 6.5~21.5 岁), 诊断延迟 7.0 年 (范围: 3.4~14.0 年)。开始出现反复感染的中位年龄为 1.16 岁, 儿童早期 (中位年龄 3 岁) 出现淋巴结肿大。自身免疫性疾病出现在儿童后期, 而恶性肿瘤可能发生在任何年龄 (3、15、16 岁), 本组病例起病年龄为 4~58 个月 (中位年龄 30

个月), 诊断年龄为 73~131 个月 (中位年龄 101 个月), 与国内外研究结果^[6-7]相似, 提示 APDS 患者存在诊断延迟的现象较多见。

既往对 APDS1 患者的队列研究显示, 98% 患者出现反复呼吸道感染, 49% 出现反复中耳炎^[11]。Elkaim 等^[12]报道, APDS2 患者均存在不同程度的呼吸道感染。本研究中的 7 例患儿临床表现为反复肺部感染, 同时具有鼻窦炎, 与国内外报道^[2, 11-12]相一致。Jamee 等^[6]对 243 例 APDS 患者的临床表现进行了统计, 共有 149 例 (61.3%) 患儿存在不同部位的淋巴结肿大。本研究中的 7 例患儿均存在多部位淋巴结肿大, 其原因及机制可能与 PI3K 信号通路过度活化后, 淋巴细胞发生迁移有关^[13]。本研究中 3 例患儿同时患有中耳炎、腺样体肥大及多发性龋齿, 与国内外报道结果^[13-14]大致相同。

Jamee 等^[6]的研究表明, 243 例 APDS 患者中有 31 例 (12.8%) 患者出现恶性肿瘤, 67 例 EB 病毒结果为阳性。本研究的 7 例 APDS 患儿中, 3 例 EB 病毒阳性, 1 例淋巴瘤, 且淋巴瘤患儿的 EB 病毒结果为阳性, 与上述大型的队列研究结果一致, 提示感染了 EB 病毒的 APDS 的患儿淋巴瘤发生的风险会增加。而在 APDS 患儿的生长发育中, 统计分析发现 19% 的患儿出现了整体生长发育迟

缓^[15-16]。本研究中3例患儿的身高及体重均远低于同龄人水平。这提示,具有反复多部位感染、多部位淋巴结肿大、生长发育迟缓的患儿,应警惕APDS。

在感染的病原学的结果分析中,国内外研究的结果相似,最常见的是病毒感染,如EB病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒^[6, 12]。其次是细菌感染,最常见的革兰氏阳性菌是肺炎链球菌,革兰氏阴性菌则为流感嗜血杆菌^[6, 10-12]。本组病例的呼吸道病原学中,EB病毒、巨细胞病毒及腺病毒阳性各3例,7例APDS患儿中4例感染肺炎链球菌。呼吸道合胞病毒、结核分枝杆菌及支原体各1例,与国内外报道^[1, 6-7]相一致。

血清免疫球蛋白水平特点:APDS患儿最常见的是高IgM、低IgA,部分患者存在低IgG。国外大型队列研究对243例APDS患者的血清免疫球蛋白分析得出,60.5%的患者IgM升高,57.6%出现IgG降低,57.3% IgA降低^[6]。本研究7例患儿均进行了体液免疫检查,所有患儿IgM水平均升高明显,与既往报道^[17-18]一致。7例患儿的IgM值分别为5.83、7.53、2.86、3.10、2.76、2.94、2.86 g/L,均值是3.98 g/L,较正常范围值显著升高;5例患儿IgG下降,2例IgG水平上升;5例IgA水平下降,2例升高。

此外,本研究中例2、例4、例6、例7均进行了纤维支气管镜检查,气管壁及主支气管壁管腔内均可见大量散在的结节样突起,直径2~7 mm,质硬,呈鹅卵石样改变。现国内外鲜有报道纤维支气管镜下黏膜的改变,部分仅报道了电子肠镜下肠道黏膜增生的情况^[19-20],纤维支气管镜下检查较其他肺部影像学能够更加直观反映肺部情况,包括肺部感染的程度、管腔的阻塞、黏膜的充血肿胀及糜烂的程度等。本研究中4例APDS患儿的支气管管腔内均有大量散在的结节样突起。与Williams^[21]的个例报道类似。APDS既往常表现出良性淋巴增生性疾病的表现,出现反复呼吸道感染、多部位淋巴结肿大等,增加了EB病毒的易感性及淋巴瘤的风险,其呼吸道也可能出现黏膜结节性的淋巴样增生,原因及机制可能与PI3K信号通路过度活化后,淋巴细胞发生迁移有关。故此类患儿纤维支气管镜下黏膜的改变病因可能与反复的呼吸道感染、良性的淋巴增殖、先天因素、化学或机械刺激相关。目前,APDS仍为罕见病,临床医师对该病的认识不足及该病缺乏明显

的特异性症状,是难以确诊及延迟诊断的重要原因。基因检测费用昂贵且难以第一时间迅速普及检查,通过纤维支气管镜可视化检查能够快速有效地检出支气管黏膜结节样突起的病例,提高APDS患者检出率,同时也可评估异常气道的发展与该类疾病进展的联系。若患者存在反复肺部感染且纤维支气管镜下黏膜出现多发结节样突起,建议尽早行基因检测,进一步明确病因及进行早期干预。

目前国内外已经报道了引起APDS1的杂合突变有10种,c.3061G>A(p.E1021K)是最多见的基因型,在既往报道中占比大于三分之二^[7, 22]。我国报道的案例中APDS1的基因突变都是错义突变,c.3061G>A(p.E1021K)是APDS1最多见的基因型,约占比85%。APDS2的基因突变大部分是剪切位点突变,c.1425+1G>(A, C, T)(p.434-475del)最多见,约占79%^[6]。本研究7例APDS患儿中,6例APDS1基因型为c.3061G>A(p.E1021K),1例为c.1425+1G>C,基因型结果与既往报道^[4-7, 12, 23]相一致。

APDS的治疗主要包括预防性治疗、IVIG治疗、免疫抑制剂治疗、mTOR抑制剂治疗及造血干细胞移植^[24-25]。本研究中6例患儿进行了IVIG治疗,3例行造血干细胞移植,预后良好。一个大型回顾性研究显示:57例接受造血干细胞移植的患者中有26%同时患有血液恶性肿瘤,2年的总体存活率为86%^[26]。另有回顾性研究显示,经造血干细胞移植的患者生存率较高^[27-29]。因此,对于APDS患者,在其他传统治疗疗效欠佳的情况下,可行造血干细胞移植。

综上所述,APDS的临床表现差异较大,临床医生应提高对本病的认识,对于具有反复呼吸道感染、肝脾大、多部位淋巴结肿大、中耳炎、多发性龋齿等表现1项或多项,伴或不伴生长发育迟缓,血清免疫球蛋白出现异常(尤其IgM升高、IgA降低)的患儿,应尽早进行基因检测以明确诊断。纤维支气管镜下见散在的结节样突起的患儿,需高度警惕APDS。传统治疗效果欠佳的患儿可行造血干细胞移植。

作者贡献声明:刘清华负责数据收集、分析及论文撰写;彭力负责分析数据及论文修改;黄寒负责资料分析与解释;邓亮吉负责数据收集;钟礼立负责选题、研究设计及论文修改。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 杨夏影, 马银娟, 潘耀柱. PI3K δ 过度活化综合征诊疗进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(6): 71-78.
DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.06.013.
- [2] 唐文静, 王薇, 罗颖, 等. *PIK3CD* 基因突变致 PI3K δ 过度活化综合征临床及免疫学特点分析[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(1): 19-24. PMID: 28072954.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.01.004.
- [3] Thauland TJ, Pellerin L, Ohgami RS, et al. Case study: mechanism for increased follicular helper T cell development in activated PI3K delta syndrome[J]. Front Immunol, 2019, 10: 753. PMID: 31031754. PMCID: PMC6473200.
DOI: 10.3389/fimmu.2019.00753.
- [4] Rathinaswamy MK, Burke JE. Class I phosphoinositide 3-kinase (PI3K) regulatory subunits and their roles in signaling and disease[J]. Adv Biol Regul, 2020, 75: 100657. PMID: 31611073.
DOI: 10.1016/j.jbior.2019.100657.
- [5] Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage[J]. Science, 2013, 342(6160): 866-871. PMID: 24136356. PMCID: PMC3930011.
DOI: 10.1126/science.1243292.
- [6] Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, et al. Clinical, immunological, and genetic features in patients with activated PI3K δ syndrome (APDS): a systematic review[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 59(3): 323-333. PMID: 31111319.
DOI: 10.1007/s12016-019-08738-9.
- [7] Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(2): 597-606.e4. PMID: 27555459. PMCID: PMC5292996.
DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.021.
- [8] Redenbaugh V, Coulter T. Disorders related to PI3K δ hyperactivation: characterizing the clinical and immunological features of activated PI3-kinase delta syndromes[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 702872. PMID: 34422726. PMCID: PMC8374435. DOI: 10.3389/fped.2021.702872.
- [9] Aytenfisu TY, Campbell HM, Chakrabarti M, et al. Class I PI3K biology[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2022, 436: 3-49. PMID: 36243838. DOI: 10.1007/978-3-031-06566-8_1.
- [10] Preite S, Gomez-Rodriguez J, Cannons JL, et al. T and B-cell signaling in activated PI3K delta syndrome: from immunodeficiency to autoimmunity[J]. Immunol Rev, 2019, 291(1): 154-173. PMID: 31402502. DOI: 10.1111/imr.12790.
- [11] Nunes-Santos CJ, Uzel G, Rosenzweig SD. PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(5): 1676-1687. PMID: 31060715. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.03.017.
- [12] Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: a cohort study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 210-218.e9. PMID: 27221134.
DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.022.
- [13] Sinclair LV, Finlay D, Feijoo C, et al. Phosphatidylinositol-3-OH kinase and nutrient-sensing mTOR pathways control T lymphocyte trafficking[J]. Nat Immunol, 2008, 9(5): 513-521. PMID: 18391955. PMCID: PMC2857321.
DOI: 10.1038/ni.1603.
- [14] Singh A, Joshi V, Jindal AK, et al. An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS) [J]. Genes Dis, 2020, 7(1): 67-74. PMID: 32181277. PMCID: PMC7063426.
DOI: 10.1016/j.gendis.2019.09.015.
- [15] Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134(1): 116-26. PMID: 24582312. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077.
- [16] Cohen JL. Herpesviruses in the activated phosphatidylinositol-3-kinase- δ syndrome[J]. Front Immunol, 2018, 9: 237. PMID: 29599765. PMCID: PMC5863522.
DOI: 10.3389/fimmu.2018.00237.
- [17] Zhang Q, Ma H, Ma J, et al. Clinical and genetic analysis of immunodeficiency-related diseases associated with *PIK3CD* mutations[J]. Pediatr Investig, 2018, 2(4): 257-262. PMID: 32851276. PMCID: PMC7331349. DOI: 10.1002/ped4.12101.
- [18] Wang Y, Wang W, Liu L, et al. Report of a Chinese cohort with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome[J]. J Clin Immunol, 2018, 38(8): 854-863. PMID: 30499059.
DOI: 10.1007/s10875-018-0568-x.
- [19] Ezaizi Y, Manini ML, Absah I. Gastrointestinal mucosal lymphoid hyperplasia: mutation in *PIK3CD* gene[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 71(1): e46. PMID: 31703042.
DOI: 10.1097/MPG.0000000000002552.
- [20] Marzollo A, Bresolin S, Colavito D, et al. Case report: intestinal nodular lymphoid hyperplasia as first manifestation of activated PI3K δ syndrome due to a novel *PIK3CD* variant[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 703056. PMID: 34692603. PMCID: PMC8528001. DOI: 10.3389/fped.2021.703056.
- [21] Williams SN. Endoscopic airway manifestations in a pediatric patient with activated PI3K-delta syndrome[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(11): 2836-2837. PMID: 32969594.
DOI: 10.1002/ppul.25021.
- [22] Carpiér JM, Lucas CL. Epstein-Barr virus susceptibility in activated PI3K δ syndrome (APDS) immunodeficiency[J]. Front Immunol, 2018, 8: 2005. PMID: 29387064. PMCID: PMC5776011. DOI: 10.3389/fimmu.2017.02005.
- [23] Lougaris V, Cancrini C, Rivalta B, et al. Activated phosphoinositide 3-dinase delta syndrome (APDS): an update[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2022, 33(Suppl 27): 69-72. PMID: 35080319. PMCID: PMC9543808. DOI: 10.1111/pai.13634.
- [24] Vanselow S, Wahn V, Schuetz C. Activated PI3K δ syndrome: reviewing challenges in diagnosis and treatment[J]. Front

- Immunol, 2023, 14: 1208567. PMID: 37600808. PMCID: PMC10432830. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1208567.
- [25] Kang JM, Kim SK, Kim D, et al. Successful sirolimus treatment for Korean patients with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 1: the first case series in Korea[J]. Yonsei Med J, 2020, 61(6): 542-546. PMID: 32469178. PMCID: PMC7256007. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.6.542.
- [26] Condliffe AM, Chandra A. Respiratory manifestations of the activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome[J]. Front Immunol, 2018, 9: 338. PMID: 29556229. PMCID: PMC5844940. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00338.
- [27] Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, et al. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(1): 410-421. e7. PMID: 34033842. PMCID: PMC8611111. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.04.036.
- [28] Laberko A, Mukhina A, Machneva E, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation activity in inborn errors of immunity in Russian federation[J]. J Clin Immunol, 2023, 43(6): 1241-1249. PMID: 37009957. PMCID: PMC10068234. DOI: 10.1007/s10875-023-01476-w.
- [29] Yang X, Xi R, Bai J, et al. Successful haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: case report and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(5): e32816. PMID: 36749229. PMCID: PMC9902017. DOI: 10.1097/MD.00000000000032816.
- (本文编辑: 邓芳明)
- (版权所有©2024中国当代儿科杂志)