

TNFAIP3 基因杂合缺失致 A20 单倍剂量不足一家系分析

易翠莉, 肖继红

厦门大学附属第一医院儿科 厦门市儿科重点实验室 厦门大学医学院儿童医学研究所, 福建 厦门 361003

[摘要] 先证者为3岁4个月男孩,发病1年余,反复腹泻、发热、关节肿痛,伴口腔溃疡、肛周溃疡,胃肠镜检查见多发结直肠溃疡。先证者父亲36岁,口腔溃疡3年余,反复腹泻1年余,胃镜检查提示慢性非萎缩性胃炎伴糜烂、十二指肠球炎,结肠镜检查未见异常。患儿及其父母全外显子组测序未发现与疾病相关的单核苷酸变异或小片段插入/缺失,基因拷贝数变异分析显示患儿及其父亲检出肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3(TNFAIP3)基因外显子2~9杂合缺失,并通过定量聚合酶链反应验证。结合临床症状及基因检测结果,患儿及其父亲诊断为A20单倍剂量不足(HA20)。因此,对于早发白塞综合征样表现的可疑HA20患者,TNFAIP3基因全外显子组测序未发现单核苷酸变异或小片段插入/缺失时应进行拷贝数变异分析。



[关键词] A20单倍剂量不足;TNFAIP3基因;拷贝数变异;溃疡;肠炎;病例报告
[中图分类号] R593.2;R394 [文献标志码] A

Haploinsufficiency of A20 in a family caused by a heterozygous deletion in the TNFAIP3 gene

YI Cuili, XIAO Jihong (Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Pediatric Key Laboratory of Xiamen, Institute of Pediatrics, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China)

Corresponding author: XIAO Jihong, E-mail: 513881045@163.com, ORCID: 0009-0005-2270-6578

[Abstract] The proband was a 3-year-4-month-old boy who had experienced recurrent diarrhea, fever, joint swelling and pain for more than a year accompanied

收稿日期(Received):2025-07-17 修改返回日期(Revised):2025-09-30 接受日期(Accepted):2025-11-26 网络预发表日期(Online):2026-02-02

基金项目(Funding):厦门市医疗卫生重点项目(YDZX20193502000003)

第一作者(First author):易翠莉,主治医师,主要从事儿童风湿肾脏疾病研究;E-mail:yicuili@sina.cn;ORCID:0000-0002-9072-3688

通信作者(Corresponding author):肖继红,主任医师,主要从事儿童风湿肾脏疾病研究;E-mail:513881045@163.com;ORCID:0009-0005-2270-6578

by oral and perianal ulcers. Gastrointestinal endoscopy revealed multiple colorectal ulcers. The proband's 36-year-old father had a three-year history of oral ulcers and a one-year history of recurrent diarrhea; gastroscopy showed chronic non-atrophic gastritis with erosion and duodenitis, while colonoscopy was unremarkable. Whole exome sequencing revealed that the proband and his parents had no pathogenic single nucleotide variants or small insertions/deletions. Subsequent copy number variation analysis identified a heterozygous deletion of exons 2–9 in the tumor necrosis factor- α -induced protein 3 (*TNFAIP3*) gene in both the proband and his father, which was confirmed by quantitative PCR. Based on the clinical manifestations and genetic findings, the proband and his father were diagnosed with haploinsufficiency of A20 (HA20). Therefore, in patients with suspected HA20 presenting early-onset Behçet's syndrome-like manifestations, copy number variation analysis should be performed when whole exome sequencing fails to detect single nucleotide variants or small insertions/deletions in the *TNFAIP3* gene.

[**Key words**] Haploinsufficiency of A20; *TNFAIP3* gene; Copy number variation; Ulcer; Enteritis; Case report

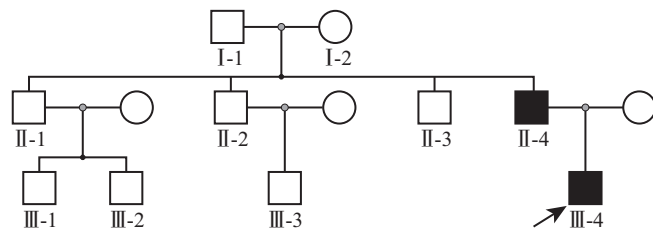
[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(4): 332-337.]

[**缩略语**] A20单倍剂量不足(haploinsufficiency of A20, HA20);肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF);TNF- α 诱导蛋白3(TNF- α -induced protein 3, *TNFAIP3*);核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B);定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)

HA20为*TNFAIP3*基因杂合功能丧失变异导致的早发白塞综合征样自身炎症性疾病,为常染色体显性遗传,表现为反复发热、口腔溃疡、生殖器溃疡、肠道炎症和关节炎等^[1-2]。*TNFAIP3*基因由9个外显子组成,其中1号外显子为非编码区,该基因编码的A20是由790个氨基酸组成的蛋白质,包含8个结构域,由氨基端的卵巢肿瘤结构域和羧基端含有7个重复锌指结构的区域组成^[1-2]。A20具有独特的泛素编辑特性,可进行泛素化和去泛素化,对NF- κ B信号通路起负向调控作用;HA20患者A20表达减少,对NF- κ B信号通路的负调控作用弱,促炎性细胞因子表达增多,从而导致自身炎症或自身免疫病^[1-3]。自2016年首例HA20患者报道^[4]以来,目前已报道100多例HA20患者,95.5%的*TNFAIP3*基因变异为单核苷酸变异或小片段插入/缺失^[1],拷贝数变异所致HA20病例报道较少。本文回顾性分析一个*TNFAIP3*基因拷贝数变异(杂合缺失)所致HA20家系的临床特征、致病变异和治疗转归。

1 病历摘要

患儿Ⅲ-4,本家系先证者,男性,3岁4个月,足月顺产,出生体重为2.55 kg,父母非近亲结婚。患儿家系图谱见图1。2024年1月11日因“反复腹泻发热1年余,加剧伴关节肿痛4个月”就诊于厦门大学附属第一医院。患儿自2岁开始出现反复腹泻伴发热,均于当地医院接受静脉滴注或药物口服治疗,其间实验室检查:外周血白细胞计数为 $(13.97\sim 27.07)\times 10^9/L$,血红蛋白79~91 g/L, C反应蛋白110.0~251.1 mg/L,粪常规每高倍镜视野红细胞3~5个,脓细胞满视野。患儿3岁开始出现反复口腔溃疡,伴左踝关节及部分指间关节肿痛、活动受限。入院体格检查:身高85 cm,体重10.5 kg,均位于同性别同龄儿童平均值3个标准差以下,营养不良外观,无皮疹、瘀点、瘀斑,全身浅表淋巴结不大,口腔黏膜未见溃疡,心肺听诊正常,腹部触诊正常,肛周可见数个溃疡灶,左踝关节、左手小指近端指间关节肿胀、压痛、活动

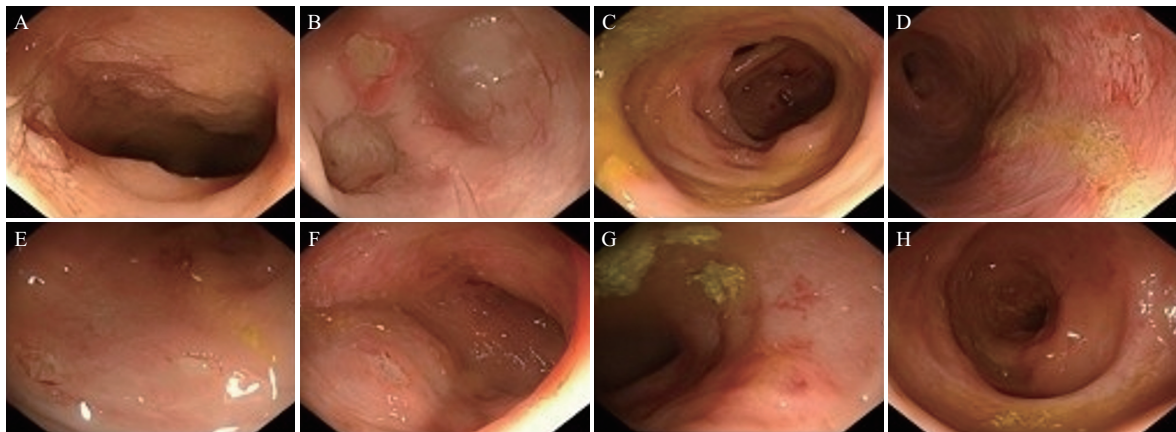


箭头所示为先证者,黑色系 A20 单倍剂量不足患者,白色系未诊断为 A20 单倍剂量不足者;圆形为女性,方形为男性.

图1 A20 单倍剂量不足一家系图谱
Figure 1 Pedigree of the family with haploinsufficiency of A20

受限。实验室检查:外周血白细胞计数 $11.90 \times 10^9/L$ [正常值 $(4.3 \sim 11.3) \times 10^9/L$], 血红蛋白 90 g/L (正常值 $118 \sim 156 \text{ g/L}$), C 反应蛋白 69.11 mg/L (正常值 $0 \sim 10 \text{ mg/L}$), 红细胞沉降率 71 mm/h (正常值 $0 \sim 15 \text{ mm/h}$), 降钙素原 0.8 ng/mL (正常值 $<0.046 \text{ ng/mL}$); 粪常规每高倍镜视野红细胞 $0 \sim 2$ 个、白细胞 $0 \sim 1$ 个, 粪便培养未检出艰难梭菌, 粪便钙卫蛋白 $789.6 \mu\text{g/g}$ (正常值 $0 \sim 50 \mu\text{g/g}$); 肝肾功能正常, IL-6 41.20 pg/mL (正常值 $<7 \text{ pg/mL}$), 铁蛋白 $68.2 \mu\text{g/L}$ (正常值 $10 \sim 291 \mu\text{g/L}$), 血清铁 $2.9 \mu\text{mol/L}$ (正常值 $10.6 \sim 36.7 \mu\text{mol/L}$); EB 病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒等检测, 以及结核菌素试验、梅毒螺旋体血凝试验、肥达试验和外斐反应、抗链球菌溶血素 O 试验均阴性; 补体 C3、补体 C4、免疫球蛋白四项、淋巴细胞亚群正常, 类风湿因子、抗环瓜氨酸多肽抗体、抗核抗体、自身免疫抗体谱系、人类白细胞抗原 B27、抗中性粒细胞胞浆抗体检测均阴性; 骨

髓涂片提示反应性改变。其他辅助检查: 皮肤针刺试验阴性; 超声检查肝胆胰脾未见异常声像, 腹腔多发低回声结节, 上腹部部分肠管管壁稍增厚; 左踝关节磁共振成像检查提示左踝关节及距跟关节滑膜局部增厚, 左踝关节腔及周围滑膜少量积液; 小肠计算机体层成像显示左下腹部分小肠管壁可疑增厚并强化, 结肠及小肠积气, 部分肠管扩张并气液平; 胃镜检查提示慢性非萎缩性胃炎伴糜烂; 结肠镜检查提示结直肠多发性溃疡(图2)。病理活检提示盲肠、横结肠、乙状结肠黏膜慢性轻度到中度活动性炎伴浅表黏膜糜烂, 间质较多淋巴细胞、浆细胞及少量中性粒细胞浸润伴灶状炎性肉芽组织增生, 未见上皮样肉芽肿形成。根据患儿早发白塞综合征样临床表现, 予泼尼松、双氯芬酸、柳氮磺吡啶、英夫利西单抗治疗。治疗后患儿体温恢复正常, 腹泻及关节症状缓解, 3 个月体重逐渐增长至 12.5 kg , 粪便钙卫蛋白 $58.5 \mu\text{g/g}$ 。治疗 4 个月后, 患儿再次出现发热、腹泻, 伴肠穿孔, 粪便钙卫蛋白升高至 $675.7 \mu\text{g/g}$, 抗英夫利西单抗抗体 1425.95 AU/mL (正常值 $0 \sim 10 \text{ AU/mL}$), 英夫利西单抗药物浓度小于 $0.4 \mu\text{g/mL}$ (正常值 $3 \sim 8 \mu\text{g/mL}$), 遂行肠造口术, 调整为阿达木单抗、沙利度胺治疗, 并加用硫唑嘌呤减少抗药物抗体产生。目前已随访 1.5 年, 患儿未再出现发热、腹泻及关节肿痛, 虽然仍处于营养不良状态, 但生长发育明显改善, 体重增至 14 kg , 身高增至



结肠镜下观察到回肠(A)、盲肠(B)、升结肠(C)、横结肠(D)、降结肠(E)、乙状结肠(F、G)及直肠(H)散在小溃疡灶, 部分覆盖白苔.

图2 先证者(III-4)结肠镜下所见
Figure 2 Colonoscopic findings of the proband (III-4)

93 cm,粪便钙卫蛋白维持在正常水平。3个月前复查结肠镜检查提示回肠黏膜、盲肠光滑;结直肠黏膜充血水肿,散在瘢痕改变,黏膜下血管纹理模糊,未见溃疡、息肉及肿瘤。

患者Ⅱ-4为先证者的父亲,36岁。患者于3年前开始反复口腔溃疡,1次/1~2个月,1周左右缓解,1年前出现反复腹泻,1~2次/月,每次2~3 d。红细胞沉降率 28 mm/1 h,外周血白细胞计数 $7.64\times 10^9/L$,C反应蛋白 9.67 mg/L;粪便钙卫蛋白 176 $\mu g/g$,粪常规正常;胃镜检查提示慢性非萎缩性胃炎伴糜烂、十二指肠球炎,病理检查结果为轻度慢性萎缩性胃炎伴轻度肠化;结肠镜检查提示回肠末端、结肠、直肠黏膜未见明显器质性病变。患者未进行治疗,目前口腔溃疡较前频繁,为每月发生1~2次,腹泻同前。

2 基因检测结果及疾病诊断

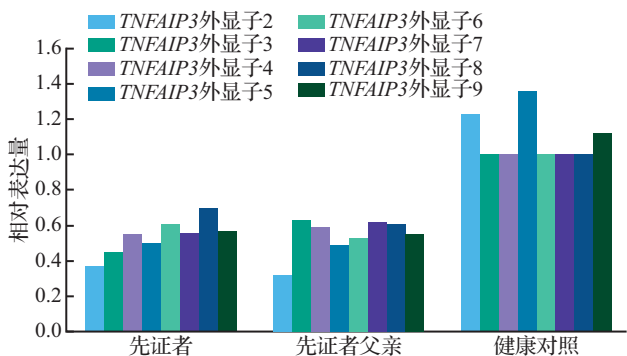
抽取先证者及其父母外周静脉血 3 mL,置于含乙二胺四乙酸抗凝剂的试管中保存,送至厦门基源医学检验实验室进行基因全外显子组测序,未发现与疾病相关的单核苷酸变异或小片段插入/缺失,但拷贝数变异分析发现先证者及其父亲存在 *TNFAIP3* 外显子 2~9 杂合缺失。qPCR 检测各外显子相对表达量,结果见图 3。

根据美国医学遗传学与基因组学学会相关指南^[5],推测本家系 *TNFAIP3* 外显子 2~9 杂合缺失具有致病性:①HA20的致病机制为功能丧失变异, *TNFAIP3* 外显子 2~9 缺失导致 A20 截断,为无功能变异;②*TNFAIP3* 外显子 2~9 编码卵巢肿瘤区、锌

指区,为热点突变区;③美国国家心肺和血液研究所外显子组测序计划(NHLBI Exome Sequencing Project)数据库、千人基因组(1000 Genomes)数据库、外显子组整合数据库(Exome Aggregation Consortium)健康对照人群中均未发现该变异;④与文献[6]报道的 HA20 患儿具有相同变异。先证者存在发热、口腔溃疡、肛周溃疡、腹泻、关节炎等症状,其父亲存在口腔溃疡、腹泻表现,结合基因变异,遂将本家系先证者及其父亲诊断为 HA20。家系中其他成员无发热、腹泻、腹痛、口腔溃疡、关节炎等临床表现,但未进行基因检测。

3 讨论

TNFAIP3 基因变异所致 HA20 患者中,95.5% 为单核苷酸变异或小片段的插入/缺失,拷贝数变异所致报道较少^[1]。截至 2026 年 1 月,已报道的 *TNFAIP3* 基因拷贝数变异所致 HA20 患者有 19 例(附表 1)^[6-19]。19 例患者中男性 9 例,女性 10 例;除本家系 Ⅱ-4 及文献[7]报道的 1 例患者在成年后发病外,其余均在学龄前及婴幼儿时期发病。所有患者均在一定程度上出现诊断延误。患者发病初始症状最常见为发热(10/19),其次是口腔溃疡(5/19),主要临床表现包括发热(14/19)、腹泻腹痛等胃肠道症状(11/19)、口腔溃疡(11/19)、肛周/生殖器溃疡(7/19)、生长发育迟缓(7/19)、关节炎(7/19)、自身免疫性疾病(6/19)等。19 例患者中,13 例存在整个 *TNFAIP3* 基因缺失,其中 11 例患者的基因缺失包括周围其他基因,范围从 59.9 kb 到 13.13 Mb。在儿童期发病的 HA20 患者中, *TNFAIP3* 基因单核苷酸变异或小片段插入/缺失者平均发病年龄 3 岁^[1],而杂合缺失者平均发病年龄为 1.4 岁,其中 10.5% (2/19)在新生儿时期发病。与 *TNFAIP3* 基因单核苷酸变异或小片段插入/缺失的 HA20 患者比较,杂合缺失的 HA20 患者更频繁地表现出淋巴结肿大、反复感染、身高不足、生长发育迟缓、宫内生长受限、语言发育迟缓和/或智力障碍^[1,18,20]。此外,与单纯 *TNFAIP3* 基因杂合缺失的 HA20 患者比较, *TNFAIP3* 基因合并其他基因缺失的 HA20 患者出现淋巴结肿大(5/11)、生长发育迟缓(4/11)、反复感染(2/11)、智力障碍(2/11)的比例更高,体现了不同基因间相



先证者及其父亲在 *TNFAIP3* 基因外显子 2~9 区域定量聚合酶链反应扩增信号约为健康对照的半量,符合杂合缺失特征. *TNFAIP3*: 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3.

图3 先证者及其父亲 *TNFAIP3* 基因外显子 2~9 表达
Figure 3 Expressions of exons 2-9 in the *TNFAIP3* gene in the proband and his father

互作用对HA20表型的影响。

HA20为常染色体显性遗传,目前报道的*TNFAIP3*杂合缺失的HA20患者中有6例来自3个父系或母系遗传的HA20家系(附表1)。文献报道的两个*TNFAIP3*杂合缺失家系患者均在1岁内发病,家系内临床表现均较相似^[13,16]。但是,携带相同变异的患者临床表型可以不同,疾病严重程度也可以相异。本文资料先证者与其父亲具有相同变异,先证者表现为早发白塞综合征样自身炎症性疾病,发病早、病情重;但其父亲直至33岁才出现口腔溃疡表现,35岁出现腹泻表现,临床表现较轻。尹美娜等^[6]报道的患儿与本文资料家系患者具有相同的基因变异,临床上以口腔溃疡起病,随后出现肛周溃疡、发热、关节炎、腹痛、腹泻等症状,其临床症状与本文资料中的先证者相似,但病情相对较轻。一项日本全国性流行病学调查研究中,一个HA20家系内弟弟从3月龄起反复出现发热和淋巴结肿大,而哥哥在成年后出现反复发热和严重神经系统症状;另有三个HA20家系内有患者表现为难治性疾病,而其他家系成员仅出现轻微症状^[20]。Zhang等^[9]报道了一例3岁起病女孩,表现为反复发热、口腔溃疡、皮疹、自身免疫性溶血性贫血、蛋白尿、血尿、肝脾淋巴结肿大,C3和C4低,多项自身抗体阳性等系统性红斑狼疮样表现,基因检测结果为无义变异*TNFAIP3* c.1300_1301delinsTA (p.A434*);患儿母亲携带相同变异,但无临床症状。家系分析显示HA20的外显率是95.7%^[20],探明外显不全的原因可能需要积累更多病例。

HA20治疗目前主要依据患者临床表现选择相应的治疗方案,常用药物包括激素、免疫抑制剂及生物制剂等。HA20患者体内炎症因子(如IL-1、TNF、IL-6、IL-18、 γ 干扰素等)升高,抗IL-1和抗TNF- α 等治疗能有效抑制全身炎症反应^[1-2]。Shiraki等^[20]研究显示,54例HA20患者中,24例(44.4%)使用过靶向生物制剂,其中抗TNF- α 抑制剂(如阿达木单抗、英夫利西单抗)最常使用,治疗后患者完全缓解率达59.5%;20例使用过阿达木单抗,治疗有效率为65.0%;11例使用过英夫利西单抗,治疗有效率为45.5%。目前生物制剂已成为HA20患者治疗的一线选择。本资料家系中先证者病初选择英夫利西单抗治疗后病情明显改善,4个月后出现了抗英夫利西单抗抗体,病

情变化,更换为阿达木单抗治疗后炎症控制良好。Shiraki等^[20]研究资料也显示,36%使用英夫利西单抗和20%使用阿达木单抗的HA20患者在治疗过程中产生抗药物抗体导致继发性治疗失败,可见抗药物抗体的产生是HA20患者治疗失败的原因之一,治疗过程中应注意监测抗体水平并及时调整治疗方案。

综上所述,本文资料1个*TNFAIP3*外显子2~9杂合缺失所致HA20家系的临床特征提示,对于存在早发白塞综合征样表现的可疑HA20患者,在*TNFAIP3*全外显子组分析未发现单核苷酸变异或小片段插入/缺失时应进行拷贝数变异分析。

本文附加文件见电子版。



志谢 本研究得到厦门市医疗卫生重点项目(YDZX20193502000003)支持

Acknowledgements This study was supported by Fundamental Research Funds for the Key Medical and Health Projects in Xiamen (YDZX20193502000003)

作者贡献 易翠莉和肖继红参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions YI Cuili and XIAO Jihong participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究的相关数据可根据合理请求从通信作者(E-mail:513881045@163.com)处获得

Data availability All relevant data supporting the findings of this study can be accessed upon reasonable request from the corresponding author at 513881045@163.com

医学伦理 本研究通过厦门大学附属第一医院临床研究伦理委员会审查[[2026]科研伦理审字(023号)]并符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准。患者或其监护人签署知情同意书

Ethical Approval All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the

ethical standards of the First Affiliated Hospital of Xiamen University (2026-023), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The participants or the guardians have signed an informed consent form

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] ELHANI I, RILLER Q, BOURSIER G, et al. A20 haploinsufficiency: a systematic review of 177 cases[J]. *J Investig Dermatol*, 2024, 144(6): 1282-1294.e8.
- [2] 杨 芝, 杨 军. A20单倍剂量不足研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(12): 970-973.
YANG Zhi, YANG Jun. Research progress in haploinsufficiency of A20[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2019, 57(12): 970-973. (in Chinese)
- [3] KADOWAKI T, OHNISHI H, KAWAMOTO N, et al. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1485-1488.e11.
- [4] ZHOU Q, WANG H, SCHWARTZ D M, et al. Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(1): 67-73.
- [5] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [6] 尹美娜, 张东风, 刘福娟. A20单倍剂量不足1例并文献复习[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(6): 622, 626.
YIN Meina, ZHANG Dongfeng, LIU Fujuan. Haploinsufficiency of A20: a case report and literatures review [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2021, 20(6): 622, 626. (in Chinese)
- [7] WAN R, SCHIECK M, CABALLERO-OTYZA A, et al. Copy number analysis in a large cohort suggestive of inborn errors of immunity indicates a wide spectrum of relevant chromosomal losses and gains[J]. *J Clin Immunol*, 2022, 42(5): 1083-1092.
- [8] SHIMIZU M, MATSUBAYASHI T, OHNISHI H, et al. Haploinsufficiency of A20 with a novel mutation of deletion of exons 2-3 of *TNFAIP3*[J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31(2): 493-497.
- [9] ZHANG C, HAN X, SUN L, et al. Novel loss-of-function mutations in *TNFAIP3* gene in patients with lupus nephritis[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15(11): 2027-2038.
- [10] TANIGUCHI K, INOUE M, ARAI K, et al. Novel *TNFAIP3* microdeletion in a girl with infantile-onset inflammatory bowel disease complicated by a severe perianal lesion[J]. *Hum Genome Var*, 2021, 8(1): 1.
- [11] 钟志娟, 王 灵, 冯小伟, 等. 新发*TNFAIP3*基因外显子部分缺失致A20单倍剂量不足1例[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2023, 28(3): 196-198.
ZHONG Zhijuan, WANG Ling, FENG Xiaowei, et al. A case of A20 haploidy deficiency caused by a novel partial exon deletion of *TNFAIP3* gene[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2023, 28(3): 196-198. (in Chinese)
- [12] ZHANG F, ZHANG L. A20 haploinsufficiency in a neonate caused by a large deletion on chromosome 6q [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2024, 22(1): 12.
- [13] TSUCHIDA N, KIRINO Y, SOEJIMA Y, et al. Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of *TNFAIP3* is clinically distinct from Behçet's disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 137.
- [14] VIEL S, CHEYSSAC E, PESCARMONA R, et al. Large deletion in 6q associated to A20 haploinsufficiency and thoracoabdominal heterotaxy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(11): 1697-1698.
- [15] FRANCO-JARAVA C, WANG H, MARTIN-NALDA A, et al. *TNFAIP3* haploinsufficiency is the cause of auto-inflammatory manifestations in a patient with a deletion of 13Mb on chromosome 6[J]. *Clin Immunol*, 2018, 191: 44-51.
- [16] ENDO Y, FUNAKOSHI Y, KOGA T, et al. Large deletion in 6q containing the *TNFAIP3* gene associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome[J]. *Clin Immunol*, 2022, 235: 108853.
- [17] SUN B, YANG M, HOU J, et al. Chromosomal abnormalities related to fever of unknown origin in a Chinese pediatric cohort and literature review[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 292.
- [18] WU C W, SASA G, SALIH A, et al. Complicated diagnosis and treatment of HA20 due to contiguous gene deletions involving 6q23.3[J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(6): 1420-1423.
- [19] XUE F, AN C, LEI Z, et al. Clinical features and genetic analysis of A20 haploinsufficiency[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2025, 20(1):457.
- [20] SHIRAKI M, KADOWAKI S, MIWA Y, et al. Clinical characteristics and treatment strategies for A20 haploinsufficiency in Japan: a national epidemiological survey [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1548042.

[本文编辑 余 方 刘丽娜]