

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2401047

论著 · 罕见病研究

***NFIX* 基因变异导致一对同卵双胞胎 Marshall-Smith 综合征并文献复习**

林雪芹¹ 全昱霖¹ 贺海兰¹ 彭镜^{1,2}

(1. 中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008;
2. 湖南省儿童脑发育障碍性疾病临床医学研究中心, 湖南长沙 410008)

[摘要] 该文报道了一对 *NFIX* 基因变异导致 Marshall-Smith 综合征 (Marshall-Smith syndrome, MRSHSS) 的同卵双胞胎临床及遗传学特点并对相关文献进行复习。2 例患儿均表现为全面发育落后、高额头、浅眼眶、漏斗胸。基因检测提示 2 例患儿均存在 *NFIX* 杂合剪接位点变异 c.697+1G>A, 父母该位点为野生型, 根据美国医学遗传学与基因组学学会指南判定为可能致病性变异, 该位点突变既往未见文献报道。复习文献共发现 32 例 MRSHSS 患者, 突变类型为剪切/移码突变。骨骼成熟加速、中至重度全面发育迟缓/智力障碍是 MRSHSS 患者最主要的临床表现。基因检测结果是该病重要的诊断依据。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (7): 750-756]

[关键词] *NFIX* 基因; Marshall-Smith 综合征; 全面发育迟缓/智力障碍; 骨骼成熟异常; 儿童

***NFIX* gene mutation causes Marshall-Smith syndrome in a pair of identical twins and literature review**

LIN Xue-Qin, QUAN Yu-Lin, HE Hai-Lan, PENG Jing. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Peng J, Email: pengjing4346@163.com)

Abstract: This article reports on the clinical and genetic characteristics of monozygotic twins with Marshall-Smith syndrome (MRSHSS) due to a mutation in the *NFIX* gene, along with a review of related literature. Both patients presented with global developmental delays, a prominent forehead, shallow eye sockets, and pectus excavatum. Genetic testing revealed a heterozygous splicing site mutation c.697+1G>A in both children, with parents showing wild-type at this locus. According to the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics, this mutation is considered likely pathogenic and has not been previously reported in the literature. A review of the literature identified 32 MRSHSS patients with splicing/frameshift mutations. Accelerated bone maturation and moderate to severe global developmental delay/intellectual disability are the primary clinical manifestations of patients with MRSHSS. Genetic testing results are crucial for the diagnosis of this condition.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(7): 750-756]

Key words: *NFIX* gene; Marshall-Smith syndrome; Global developmental delay/intellectual disability; Abnormal bone maturation; Child

Marshall-Smith 综合征 (Marshall-Smith syndrome, MRSHSS) 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 在 1971 年首次被描述为一种独特的综合征, 其特征为中至重度全面发育迟缓/智力障碍、典型的颅面异常、骨骼成熟加速及神经系统异常等^[1]。

上呼吸道阻塞和吸入性肺炎是 MRSHSS 患儿常见的并发症, 也是该病高病死率的主要原因。2010 年 *NFIX* 基因被确定为 MRSHSS 的致病基因^[2]。本研究回顾性分析一对同卵双胞胎 MRSHSS 患儿的临床资料, 并复习相关文献, 总结其表型和遗传学特

[收稿日期] 2024-01-15; [接受日期] 2024-05-04

[基金项目] 湖南省重点研发计划 (2022SK2036)。

[作者简介] 林雪芹, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 彭镜, 女, 主任医师, 教授。Email: pengjing4346@163.com。

点, 增进临床医生对MRSHS的认识。

1 资料与方法

1.1 病例介绍

先证者为4岁3个月女童, 因发育落后4年余, 抽搐9月余入院。患儿4年前发现发育落后, 在当地康复治疗, 9月龄能抬头稳, 1岁能独坐, 1岁8月龄能独走, 2岁会喊“爸爸、姐姐”。9个月前患儿无明显诱因出现异常动作, 表现为面色潮红和双上肢、肩部抖动, 不伴意识障碍, 持续约半小时, 均在睡眠及睡醒后发作, 每天发作1~2次, 予左乙拉西坦(0.125 g, 每日2次)抗癫痫发作治疗, 半个月后患儿家属自述发作次数较前增多, 每天3~4次, 发作形式同前, 自行停药。现患儿异常动作同前, 发育落后无进步, 语言倒退, 不愿说话。患儿系第2胎第3产, 胎龄36⁺5周, 剖宫产出生, 双胎之小(双绒毛膜双羊膜囊), 出生体重2.5 kg, 否认出生时窒息抢救史, Apgar评分不详。新生儿期有脑损伤史、黄疸病史、新生儿肺炎病史以及左右耳听力损伤病史, 曾在当地医院新生儿科住院治疗, 具体不详。入院后体格检查: 头围51 cm (+1~+2 SD), 身高100.3 cm (-1~0 SD), 体重14.5 kg (-2~-1 SD)。神志清楚, 能听指令, 前额突出, 眼窝略凹陷, 上唇外翻, 短鼻子, 面中部发育不良及低位耳。漏斗胸, 心肺腹未见异常。四肢肌力正常, 肌张力稍低, 无共济失调, 生理反射正常, 病理征未引出。家族史: 父亲既往有吸毒史, 母亲体健, 非近亲结婚, 有一同卵双胞胎姐姐, 具体情况见下。

实验室及相关辅助检查: 患儿血、尿、便常规及血氨、血筛查、乳酸、免疫全套、铜蓝蛋白、甲状腺功能等检查未见明显异常。血脂检测示甘油三酯0.89 mmol/L (参考值: <1.70 mmol/L), 总胆固醇6.61 mmol/L (参考值: <5.81 mmol/L), 高密度脂蛋白胆固醇1.88 mmol/L (参考值: 1.04~1.55 mmol/L), 低密度脂蛋白胆固醇4.63 mmol/L (参考值: <3.40 mmol/L)。磁共振颅脑平扫示右侧颞角局部较对侧稍扩大。3岁6个月Gesell发育评估结果: 适应性中度落后; 大运动中度落后; 精细运动中度落后; 语言极重度落后; 个人社交重度落后。

丹佛智能筛查试验示能区未通过项目数, 结果异常。24 h脑电图示: 异常儿童脑电图, 背景活动慢; 清醒期及睡眠期双侧枕区及颞区为主弥漫性慢波或尖形慢波, 清醒期著; 睡眠期双侧枕区及颞区为主棘慢波、尖慢波(图1A~B)。

先证者胞姐为4岁3个月女童, 生长发育稍落后, 运动、语言较同龄儿稍差, 生长发育较胞妹稍好, 能说简单的词, 无异常动作, 存在耳鸣、斜视等症状。出生史无特殊, 家族史同先证者, 入院后体格检查: 头围50 cm (+1~+2 SD), 身高103 cm (-1~0 SD), 体重12.9 kg (-2 SD)。神志清楚, 前额突出, 眼窝略凹陷, 外翻唇, 短鼻子, 面中部发育不良及低位耳。心肺腹未见异常, 走路可。磁共振颅脑平扫示透明隔间腔增宽。24 h脑电图示: 异常儿童期脑电图; 醒-睡各期弥漫性或广泛性棘慢波/尖慢波, 后头部著; 睡眠期双侧枕区尖波棘慢波/尖慢波, 右侧稍著(图1C~D)。

1.2 基因变异分析

本研究已通过中南大学湘雅医院伦理委员会批准(批号: 201605585)。患儿监护人知情同意后, 采集患儿及其父母的外周静脉血样各2 mL, EDTA抗凝, 送检福君基因公司。提取送检样本的基因组DNA, 经片段化、连接接头、扩增纯化后, 使用杂交捕获方法制备DNA文库, 然后采用高通量测序平台检测人类全外显子组中20 099个基因的外显子区域及旁侧内含子区域(20 bp)。将测序数据与人类基因组hg19(GRCh37)参考序列进行比对, 并对目标区域的覆盖度和测序质量进行评估。参照2015年版美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南对变异的致病性予以评估^[3]。

1.3 文献复习

以“NFX”“Marshall-Smith综合征”为关键词在万方数据知识服务平台、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献服务系统进行中文文献检索; 以“NFX gene”“Marshall-Smith syndrome”为关键词在OMIM、PubMed、人类基因组突变数据库(<http://www.hgmd.cf.ac.uk>)等数据库进行英文文献检索。中英文文献发表时间均为建库至2023年12月。

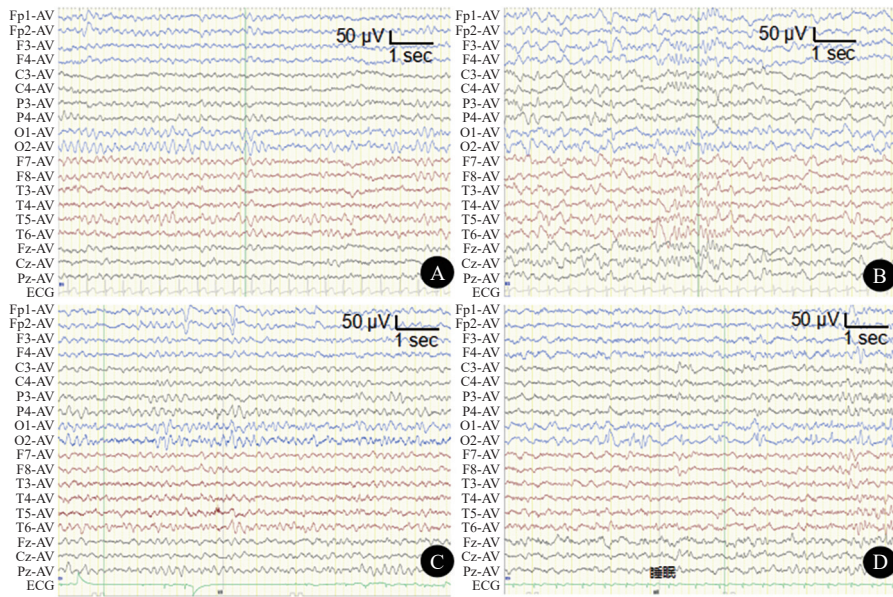


图 1 2 例 *NFIX* 基因变异所致的 MRS HSS 患儿视频脑电图检查结果 A、B 为先证者视频脑电图：清醒期双侧枕区及颞区为主弥漫性慢波或尖形慢波 (A)；睡眠期双侧枕区及颞区为主棘慢波、尖慢波 (B)。C、D 为先证者之姐视频脑电图：醒-睡各期弥漫性或广泛性棘慢波/尖慢波，后头部著 (C)；睡眠期双侧枕区尖波棘慢波/尖慢波，右侧稍著 (D)。

2 结果

2.1 遗传学检查结果

先证者全外显子组二代测序和一代测序验证结果显示，*NFIX* 基因第 4 号内含子存在 c.697+1G>A (NM_001365902.3) 位点杂合变异，对蛋白功能造成的影响未知，可能引起蛋白截断 (4 号外显子编码 26 个氨基酸)，从而影响该基因编码蛋白产物的

功能，人类基因组突变数据库收录该变异位点下游有多例移码或无义变异致病的报道 (PVS1)；先证者及其胞姐均为杂合新生突变，父母外周血未检测到该位点变异 (PS2) (图 2)，符合常染色体显性遗传；该变异在 dbSNP、ExAC、千人基因组、gnomAD 等人群频率数据库均未收录，属于低频变异 (PM2)，故该变异评级为可能致病性变异。

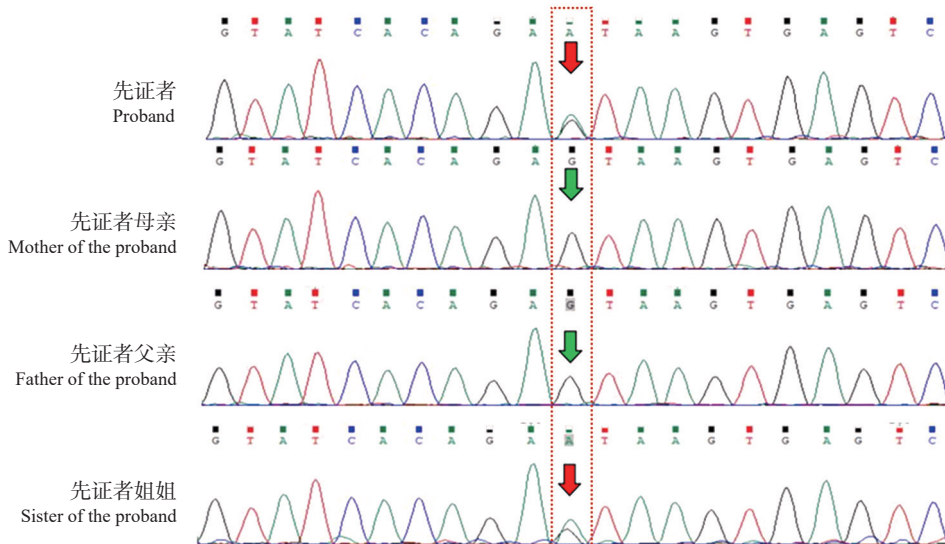


图 2 MRS HSS 患儿及其家系成员基因测序结果 先证者及其双胞胎姐姐携带 *NFIX* 基因 c.697+1G>A 位点新生杂合剪接位点变异，患儿父母均为野生型。箭头所示为变异位点。

2.2 治疗与随访

根据先证者及其胞姐的临床表现和遗传学分析结果，2 例患儿 *NFIX* 基因变异相关 MRS_{HSS} 诊断明确。先证者脑电图监测期间无特殊临床事件发生，观察临床发作抖动、改变体位可以缓解、发作时意识清楚，抖动系癫痫发作可能性小，暂不予抗癫痫发作药物治疗，门诊定期复查脑电图。先证者及胞姐均存在生长发育落后，应定期进行康复锻炼。随访至今，先证者进入熟睡前上半身仍有抖动。

2.3 文献复习结果

共检索到英文文献 5 篇，中文文献 1 篇，共收集到 32 例 *NFIX* 基因变异所致的 MRS_{HSS} 患者信息^[2, 4-8]，其临床资料见表 1。

患者中位年龄 7 岁（范围：10 d 至 39 岁），男 17 例，女 15 例。基因变异位点均为杂合新生突变（100%），剪切突变 4 例（12%），其余均为移码突变（大/小片段的插入和缺失 28 例，88%）。位于 5~7 号内含子的变异有 12 例（7 例存在大片段缺失），位于 7 号外显子的变异有 9 例，位于 8 号外显子有 7 例，位于 9 号外显子至 9 号内含子 1 例，位于 10 号外显子 3 例。3 个变异位点（c.955+1G>A、c.1456delC、c.1090dupG）的患者各有 2 例，而其他变异位点仅有 1 例。

既往报道的 32 例 MRS_{HSS} 患者均有骨骼成熟加速，26 例出现全面发育迟缓/智力障碍（26/26），19 例出现特殊面容（19/19）。骨骼成熟加速主要表现在手部腕骨比指骨的骨龄更大，近端指骨和中间指骨较宽、呈子弹或矩形，末端指骨短而窄。在生长的第 2 个 10 年，常会出现脊柱畸形（27/32，84%）^[1]，67%（18/27）的患者有脊柱侧凸，67%（18/27）患者出现脊柱后突。此外，部分患者（4/32，12%）易发生骨折。全面发育迟缓/智力障碍常为中至重度，其中以语言发育障碍最为显著，目前不会说话的患者年龄最大的为 21 岁。典型面部特征主要为高额头（19/19）、眼球突出（18/19）、发育不全的面中部（17/19）、下颌回缩（16/19）、突出的前颌骨（15/19）、短鼻子（12/19）、翻转的嘴唇（10/19）、增生的牙龈（8/19）。

82%（22/27）患者既往存在呼吸困难，2 例分别在出生后 10 d 和 17 d 因呼吸衰竭死亡。83%（10/12）患者表现为听力丧失，93%（13/14）表现为多毛症。67%（10/15）的患者有脑部影像学的异常，主要表现为胼胝体发育不全（4/10）、脑室扩大（3/10）、透明隔发育不全/缺失（2/10）、脑萎缩（2/10）。53%（17/32）的患者存在眼睛异常，表现为近视（8/16）和蓝巩膜（15/17）。

表 1 已报道的 *NFIX* 基因变异所致的 MRS_{HSS} 患者的临床表型与基因变异位点

病例序号	文献	性别	初诊年龄	变异位点	GDD/ID	头颅 MRI/CT	异常颅面特征	骨骼成熟加速	呼吸困难	听力丧失	多毛症
1	[2]	男	3 周	c.955+1G>A	-	脑室扩张	有	有	有	有	无
2	[2]	女	6 月	c.955+1G>T	重度	巨脑回，胼胝体发育不全	有	有	有	有	有
3	[2]	男	26 月	c.1011_1012 delTC	重度	正常	有	有	无	无	有
4	[2]	男	3 岁	c.1037_1038 insT	中度	胼胝体发育不全	有	有	有	有	有
5	[2]	女	6 岁	c.1008_1012 delCTCTC	中至重度	-	有	有	有	-	-
6	[2]	女	7 岁	c.1048_1049 insC	中度	-	有	有	无	无	有
7	[2]	男	7 岁	c.1243 delG	中度	-	有	有	有	有	有
8	[2]	女	16 岁	c.994_995 insT	重度	-	有	有	无	-	有
9	[2]	男	21 岁	c.959_960 insC	重度	-	有	有	有	-	有
10	[4]	女	6 岁	c.1146_1159del (p.Y383Dfs*35)	有	脑萎缩	-	有	有	-	-
11	[4]	男	24 岁	c.1392_1402+32dup (p.S468Ffs*9)	有	正常	-	有	有	-	-
12	[4]	男	6 岁	c.1090dupG (p.A364Gfs*59)	有	脑萎缩，胼胝体发育不全	-	有	有	-	-
13	[4]	女	7.5 岁	c.819-592_1079-808del (p.S273Rfs*63)	中至重度	胼胝体发育不全	有	有	有	有	有
14	[4]	男	39 岁	c.819-700_1079-915del (p.S273Rfs*63)	有	正常	-	有	无	-	-

续表 1

病例序号	文献	性别	初诊年龄	变异位点	GDD/ID	头颅MRI/CT	异常颅面特征	骨骼成熟加速	呼吸困难	听力丧失	多毛症
15	[4]	男	15岁	c.1456delC (p.R486Gfs*6)	有	正常	-	有	有	有	-
16	[4]	男	14岁	c.1090dupG (p.A364Gfs*59)	有	-	-	有	有	-	-
17	[4]	男	7岁	c.1048_1049insAGCG (p.P350Qfs*74)	有	-	-	有	有	-	-
18	[4]	男	3岁	c.955+1G>A (p.P320Sfs*143)	有	-	-	有	有	-	-
19	[4]	女	16岁	c.1147dupT (p.Y383Lfs*40)	有	-	-	有	有	-	-
20	[4]	男	1岁	c.863_955+1320del (p.A290Vfs*183)	有	-	-	有	有	-	-
21	[4]	男	2.8岁	c.1456delC (p.R486Gfs*6)	有	-	-	有	有	-	-
22	[4]	男	13岁	c.818+561_956-804del (p.S273Rfs*104)	重度	-	有	有	有	-	有
23	[4]	女	14岁	c.819-484_1079-700del (p.S273Rfs*63)	中度	正常	有	有	有	-	-
24	[4]	女	3岁	c.819-471_1079-687del (p.S273Rfs*63)	-	正常	-	有	有	-	-
25	[4]	女	0.5岁	c.819-732_1079-948del (p.S273Rfs*63)	-	小脑发育不全、颈椎异常	有	有	有	-	有
26	[4]	女	10岁	c.1242_1246delinsT (p.A414Hfs*48)	中至重度	正常	有	有	有	有	有
27	[5]	女	5岁	c.1472del (p.L491Rfs*106)	中度	正常	有	有	-	有	-
28	[5]	男	19岁	c.1050_1051delG (p.L351Afs*71)	-	脑室扩大、透明隔发育不全	有	有	-	有	-
29	[5]	女	17d	IVS6+1G>T	-	-	有	有	-	-	有
30	[6]	女	9岁	c.990_997delD330Efs*90 (p.D330Efs*90)	有	透明隔缺失、交通性脑积水	有	-	-	有	有
31	[7]	女	10d	c.933_943del (p.W312Cfs*107)	-	脑室扩大	-	-	-	-	-
32	[8]	男	5岁 1月	c.1087dup (p.R363Pfs*60)	有	-	有	有	无	无	无

注：-为文献中未提及或未描述；GDD/ID为全面发育迟缓/智力障碍。

3 讨论

1971年，Marshall和Smith发现了2例骨骼成熟加速、发育相对缓慢，并且面部异常的男婴，并将男婴所患的这种疾病命名为MRS_{HSS}^[1]。2010年，研究者发现MRS_{HSS}与NFIX基因变异有关^[2]。NFIX(NM_002501.4)位于19号染色体短臂1区3带(19p13.13)，长1320kb，含10个外显子和9个内含子，17个转录本，编码核因子I_X型(NFIX)。NFIX是一种普遍存在的47-kD二聚体DNA结合蛋白，由氨基端DNA结合/二聚结构域

(N-terminal DNA-binding, DNAbd)、二聚化结构域(MAD homolog1-Dwarfin-type, MH1)和羧基端转录激活和/或抑制结构域(C-terminal transcriptional activation and/or repression domain, CTF/NFI)组成，其可以通过N端DNAbd与靶基因的特定序列TTGGC(N5)GCCAA相结合，激活和/或抑制结构域调控基因的表达，在病毒DNA复制、基因转录、细胞增殖和发育等方面均发挥重要的调控的作用^[9]。

NFIX在哺乳动物组织和细胞中广泛表达，如大脑皮质、海马、丘脑、下颌弓、肱骨、肩胛骨

和椎骨的软骨原基、软骨膜、手指的增殖区^[10]。*NFIX* 敲除鼠表现为脑积水和胼胝体发育不全、神经缺陷、严重的肺发育不全、生长延迟和严重的骨骼发育不良等，部分小鼠在 4 周内死亡，表明 *NFIX* 在大脑和骨骼的发育过程中发挥着至关重要的作用^[11]。随着 *NFIX* 功能被发现，该基因被报道与 Malan 综合征及 MRS_{HSS} 关联。两类综合征可依据临床表现和遗传学特点进行区分^[12]。*NFIX* 所致的 Malan 综合征，突变常发生在 DNAbd 结构域，聚集在 2、3 号外显子中，突变类型以错义和框移突变为主，通过单倍体剂量不足致病。而 MRS_{HSS} 的 *NFIX* 突变常发生在 6~10 号外显子，以剪切突变、移码突变为主，导致 CTF/NFI 结构域异常，这类突变易使 mRNA 逃离无义介导的 mRNA 降解，产生异常的蛋白对正常的等位基因产生显性负效应，导致其临床表现较 Malan 综合征严重，预后差，类似于 *NFIX* 敲除小鼠表型。

既往报道的 32 例患者，均为剪切、移码突变。位于 5~7 号内含子变异的患者较多，Schanze 等^[4] 猜想这可能与 *NFIX* 内含子 5、7 内的 Alu 序列重复序列有关。Alu 序列作为反转录转座子和染色体内和染色体间重组热点，其缺失已被认为是多种单基因疾病的病因。在目前所报道的患儿未发现缺失/插入片段的大小与病情严重的相关性，表明突变 *NFIX* 蛋白在 C 末端的氨基酸序列和大小对其功能无明显的影响，其有害功能可能与 CTF/NFI 结构域的破坏有关。

MRS_{HSS} 患儿均存在骨骼成熟加速，腕骨和指骨骨龄不一致，指骨近端宽，远端窄，可能与 *NFIX* 在骨骼的分布有关。Aggarwal 等^[6] 认为骨成熟加速可能与下丘脑-垂体-性腺轴异常有关，但目前未见 *NFIX* 变异所致 MRS_{HSS} 患儿存在性早熟报道。患儿均表现为中至重度的全面发育落后/智力障碍，与 *NFIX* 敲除鼠中观察到的生长发育延迟一致。而在 *NFIX* 敲除鼠中观察到的胼胝体发育不全也在 MRS_{HSS} 患儿磁共振成像中发现。MRS_{HSS} 患者的表型与 *NFIX* 基因敲除小鼠高度相似，表明 MRS_{HSS} 可能是通过 *NFIX* 功能丧失致病。呼吸困难是 MRS_{HSS} 患儿最严重的并发症，常在出生时或出生后不久出现上气道阻塞或呼吸暂停。这可能是由多种因素决定的，如下颌后缩、后鼻孔导致的上气道狭窄、会厌发育不良导致的吸入性肺炎。尽管 *NFIX* 敲除小鼠中观察到严重的肺发育不良，但目前没有文献报道 MRS_{HSS} 患儿存在肺

部发育异常的情况，针对这类患儿仍应关注肺部发育情况。

本研究报道的双胞胎患儿与 MRS_{HSS} 相符的表现有中度全面发育迟缓、高额头、眼眶浅、短鼻子、嘴唇外翻、面中部发育不良、低位耳为主的面部畸形及漏斗胸、近端指骨和中间指骨较宽、末端指骨短而窄等骨骼异常表现，并有新生儿期肌张力低、听力受损的病史。然而，本研究所报道的患儿存在的异常动作和斜视是之前未报道的。虽然这对同卵双胞胎患儿携带同一变异 (*NFIX*: c.697+1G>A)，均有发育落后，但发育落后程度不一，胞姐的运动、语言发育较先证者稍好，能说简单的词进行日常交流。此外，先证者存在异常动作行为，胞姐虽未出现异常动作但存在耳鸣。这可能与先证者在新生儿期的脑损伤病史有关。然而，*NFIX* 突变是否会导致 MRS_{HSS} 患儿异常动作，应需随访更多的 MRS_{HSS} 患儿才能明确。其次，本研究所报道的双胞胎患儿均存在斜视，这可能与该双胞胎的 *NFIX* 变异位点 c.697+1G>A 位于 4 号内含子，是目前报道的最靠近 N 端的变异位点有关。但由于该位点为本研究首次报道，仍需要更多的样本量确认。本研究报道的 2 例患儿存在手指关节异常、耳鸣等表现，应注意随访性激素分泌情况、脊柱发育情况及定期听力筛查，在生活护理上要防止骨折的发生。虽然该双胞胎未出现呼吸困难、心脏异常的情况，未来仍需继续随访和观察。

MRS_{HSS} 的诊断是通过临床表现、体格检查以及 *NFIX* 的基因检测来确定的。此外，常需与 Weaver 综合征、Sotos 综合征、Malan 综合征进行鉴别。Weaver 综合征是一类由 *EZH2* 基因功能缺失变异所致的常染色体遗传病，以特殊面容、生长发育过快、骨龄提前、智力障碍及斜视为主要表现^[13]。Sotos 综合征也是一类过度生长综合征，以巨头畸形、特殊面容、骨龄提前以及不同程度的发育迟缓为主要表现，主要由 *NSD1* 基因变异所引起^[14]。Malan 综合征是一类由 *NFIX* 基因变异导致的 Sotos 综合征样的常染色体遗传病，以错义和框移突变为主^[15]。目前针对 MRS_{HSS} 尚无特异性治疗，主要以对症支持治疗为主，以“生活自理”为目标导向。针对患儿的言语发育延迟可尽早进行康复训练；对呼吸困难的患儿，尽早给予气道支持和其他支持性治疗。

综上所述，本研究所报道的同卵双胞胎患儿

变异位点是目前最靠近 N 段位点，与既往 MRS HSS 患儿相比，这对双胞胎患儿还存在斜视、异常动作等症状。本研究对这对双胞胎病例的报道进一步扩展了 *NFIX* 相关 MRS HSS 的变异谱和表型谱。若患儿出现言语发育迟缓、骨骼成熟加速、眼睛/听力异常及高前额、眼窝浅、面中部发育不全、低位耳等特殊面容，应考虑 MRS HSS，尽快进行基因检测。

作者贡献声明：林雪芹负责资料收集、查阅文献及论文撰写；全昱霖、贺海兰负责论文修改；彭镜负责论文设计、指导及修改。

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] Marshall RE, Graham CB, Scott CR, et al. Syndrome of accelerated skeletal maturation and relative failure to thrive: a newly recognized clinical growth disorder[J]. *J Pediatr*, 1971, 78(1): 95-101. PMID: 4321601. DOI: 10.1016/s0022-3476(71)80269-x.
- [2] Malan V, Rajan D, Thomas S, et al. Distinct effects of allelic *NFIX* mutations on nonsense-mediated mRNA decay engender either a Sotos-like or a Marshall-Smith syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87(2): 189-198. PMID: 20673863. PMCID: PMC2917711. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.001.
- [3] 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. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [4] Schanze D, Neubauer D, Cormier-Daire V, et al. Deletions in the 3' part of the *NFIX* gene including a recurrent alu-mediated deletion of exon 6 and 7 account for previously unexplained cases of Marshall-Smith syndrome[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(9): 1092-1100. PMID: 24924640. DOI: 10.1002/humu.22603.
- [5] Martinez F, Marín-Reina P, Sanchis-Calvo A, et al. Novel mutations of *NFIX* gene causing Marshall-Smith syndrome or Sotos-like syndrome: one gene, two phenotypes[J]. *Pediatr Res*, 2015, 78(5): 533-539. PMID: 26200704. DOI: 10.1038/pr.2015.135.
- [6] Aggarwal A, Nguyen J, Rivera-Davila M, et al. Marshall-Smith syndrome: novel pathogenic variant and previously unreported associations with precocious puberty and aortic root dilatation [J]. *Eur J Med Genet*, 2017, 60(7): 391-394. PMID: 28442439. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.04.012.
- [7] Bupp C, Junewick J, Hess JL. A *de-novo* *NFIX* mutation causes a case of neonatal lethal Marshall-Smith syndrome[J]. *Clin Dysmorphol*, 2020, 29(4): 214-216. PMID: 32701632. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000339.
- [8] 温丽民, 孔庆霞, 夏敏. 不合并呼吸系统疾病的 Marshall-Smith 综合征 1 例[J]. *临床神经病学杂志*, 2023, 36(1): 38. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2023.01.009.
- [9] Zenker M, Bunt J, Schanze I, et al. Variants in nuclear factor I genes influence growth and development[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019, 181(4): 611-626. PMID: 31730271. DOI: 10.1002/ajmg.c.31747.
- [10] Pekarik V, Izpisua Belmonte JC. *NFIX*: one gene, two knockouts, multiple effects[J]. *J Biol*, 2008, 7(8): 29. PMID: 18983696. PMCID: PMC2776400. DOI: 10.1186/jbiol94.
- [11] Harkins D, Harvey TJ, Atterton C, et al. Hydrocephalus in *Nfix*^{-/-} mice is underpinned by changes in ependymal cell physiology [J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2377. PMID: 35954220. PMCID: PMC9368351. DOI: 10.3390/cells11152377.
- [12] Mulder PA, van Balkom IDC, Landlust AM, et al. Development, behaviour and sensory processing in Marshall-Smith syndrome and Malan syndrome: phenotype comparison in two related syndromes[J]. *J Intellect Disabil Res*, 2020, 64(12): 956-969. PMID: 33034087. PMCID: PMC8957705. DOI: 10.1111/jir.12787.
- [13] 袁雪雯, 楚闪闪, 王丹丹, 等. *EZH2* 基因变异致 Weaver 综合征 1 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(5): 380-382. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20191217-01260.
- [14] 陆勇刚, 胥雨菲, 姚如恩, 等. Sotos 综合征 2 例报道及文献复习 [J]. *检验医学*, 2018, 33(4): 353-358. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2018.04.018.
- [15] Klaassens M, Morrogh D, Rosser EM, et al. Malan syndrome: Sotos-like overgrowth with *de novo* *NFIX* sequence variants and deletions in six new patients and a review of the literature[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(5): 610-615. PMID: 25118028. PMCID: PMC4402637. DOI: 10.1038/ejhg.2014.162.

(本文编辑：邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)