

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003257

19p13.13 微重复综合征致身材矮小及智力低下 1 例临床表型及遗传学分析

李书香, 吴莉婷, 周全胜, 蔡奕晴, 桂俊峰, 宋 萃

(重庆医科大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、儿科学重庆市重点实验室、
儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014)

Clinical phenotype and genetic analysis of a case with short stature and mental retardation caused by 19p13.13 microduplication syndrome

Li Shuxiang, Wu Liting, Zhou Quansheng, Cai Yiqing, Gui Junfeng, Song Cui

(Department of endocrinology and genetic metabolism, Children's Hospital of Chongqing Medical University,
National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics,
Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders)

【中图分类号】R725.8

【文献标志码】B

【收稿日期】2022-12-09

身材矮小是儿童时期常见的症状,其病因复杂,部分患者伴有智力低下、特殊面容、多系统发育缺陷等表现。染色体畸变、拷贝数变异(copy number variants, CNV)、核基因组或线粒体基因组致病性变异、表观遗传修饰异常等均可能引起复杂表型^[1]。因此,对于严重的或不明原因的身材矮小,特别是合并其他复杂表型的患者,采用遗传学检测辅助病因诊断至关重要。现有的加深全外显子测序技术已能达到同步检出染色体数目异常、CNV 和单个点突变的目的,利用这一手段发现了大量与复杂综合征有关的 CNV^[2]。本研究通过加深全外显子测序联合 CNV-seq 确诊 1 例 19p13.13 微重复综合征患儿,旨在探讨其基因型与表型关系,结合文献初步探讨相关机制,并在此基础上总结诊断治疗随访经验。

1 对象和方法

1.1 研究对象

患儿,女,6岁1个月,因身材矮小6年就诊。患儿生后2个月发现较同龄女童身材矮小,身高年增长速率不详。个人史:G2P1,孕39⁺2周顺产,出生身长50 cm,体重3 560 g,

头围不详。出生时无窒息抢救史。母孕期情况:孕早期有新居迁入史,孕1个月阴道少量出血20 d。孕晚期腹围偏大,羊水稍多,脐绕颈1周。家族史:父亲身高170 cm;母亲身高155 cm,有乙肝小三阳病史,2008年开始规律服用恩替卡韦抗病毒5年,孕前半年停药。非近亲婚配,家族中无矮小症、肿瘤及遗传性疾病史。既往史:新生儿期确诊动脉导管未闭,4岁1个月行动脉导管介入封堵术。2个月至1.5岁有反复腹泻。3岁后反复呼吸道感染。4岁2个月粗大、精细运动评估:实际运动年龄相当于30个月小儿水平;5岁3个月韦克斯勒氏测验:总IQ:41,智商中度低下。5岁2个月行腺样体切除术。5岁8个月诊断双眼散光、弱视、屈光不正,目前行视力矫正。6岁5个月诊断慢性根尖牙周炎,予根管填充治疗后好转。7岁3个月行脐疝切除术。

体格检查:体重16.5 kg(<-2SD),身高101.8 cm(<-3SD),坐高/身高:0.59,头围47 cm(<-2SD)。面容幼稚,鼻根稍凹陷,鼻头宽大,鼻孔大,唇厚外翻,出牙不齐,牙齿排列紊乱,牙釉质发育不全,可见龋齿(图1A),手掌短粗、多汗(图1B),手臂多毛(图1C)。脊柱稍侧弯,胸廓前突。腹部可见脐疝。Tanner分期:B2PH1。

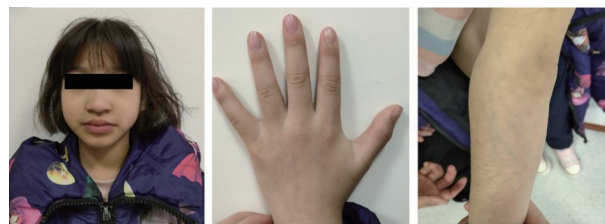
作者简介:李书香,Email:lishuxiang009@163.com,

研究方向:罕见病的表型、基因型及机制研究。

通信作者:宋 萃,Email:400756@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目:国家儿童健康与疾病临床医学研究中心临床医学研究一般资助项目(编号:NCRCHD-2020-GP-10);重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划资助项目(编号:W0110)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230710.0954.019.html>
(2023-07-10)



A. 患儿面部特征

B. 手指短粗

C. 手臂多毛

图1 患儿主要临床表现

1.2 研究方法

1.2.1 全外显子测序及 CNV 检查 患儿父母知情同意后,取一家三口静脉血 2 mL 行全外显子测序及 CNV 分析。全外显子捕获芯片为 IDT 公司 xGen® Exome Research Panel v1.0,通过 Illumina 公司 NovaSeq 6000 系列测序仪 (PE150) 测序。去除冗余的测序数据进行计数并均一化测序深度,使用参考数据库计算均一化数据的 z -score、 sd -value、 cv -value 和倍数改变,筛选满足统计学意义的外显子 (z -score ≥ 2.58),平均阅读深度 $\geq 30\times$,倍数改变 ≤ 0.65 或 ≥ 1.4 。再筛选出其中 ≥ 2 个连续外显子的缺失或重复,且检测长度 ≥ 200 bp,GC 含量正常的非重复区域。使用 ator2 软件包 (<https://sourceforge.net/projects/excavator2tool/>) 进行 CNV 分析。对于使用加深测序检出的 CNV,再利用 CNV-seq 测序进行验证。

1.2.2 数据分析 参照 dbSNP、千人基因组、ExAC、ESP 等频率数据库及 OMIM、HGMD、ClinVar 对检出的高质量变异进行生物学关联注释。根据美国医学遗传学及基因组学学院/分子病理协会 (American College of Medical Genetics and Genomics/the Association for Molecular Pathology, ACMG/AMP) 指南^[3]对单核苷酸变异 (single nucleotide variants, SNV) 进行致病性评估;参照 Decipher、ClinVar、OMIM、DGV、ClinGen、ISCA 等结合已发表文献对 CNV 进行致病性评估。

2 结果

2.1 患儿临床检查结果

生长激素激发试验峰值:12.6 ng/mL; 血尿便常规、类胰岛素样生长因子、类胰岛素样生长因子结合蛋白 3、肝肾功、血糖、电解质、血脂、胰岛素、甲状腺功能、肿瘤标志物、乙肝标志物、微量元素、尿有机酸、血氨基酸及酰基肉碱均正常。腹部彩超:未见异常。心脏彩超:动脉导管未闭封堵术后,封堵器位置良好,未见明显残余分流,卵圆孔未闭。妇科彩超:子宫大小 3.6 cm \times 1.4 cm,右卵巢大小 2.5 cm \times 1.3 cm \times

0.9 cm,左卵巢大小 2.4 cm \times 1.3 cm \times 0.8 cm,双侧卵巢可见 0.5 cm 卵泡。四肢长骨、头颅正侧位、全脊柱正侧位、骨盆正位:脊柱腰骶段以腰 4 为中心稍向左弯曲,心影区可见封堵器影 (图 2A)。头颅+垂体磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI):局灶性脱髓鞘变化或髓鞘化障碍均不排除 (图 2B)。骨龄:约 6 岁 (图 2C)。脑电图:界限性脑电图,清醒期枕区优势缺乏。骨密度: $z < -1.0$,骨量减少。

2.2 全外显子测序及 CNVs 分析

对该患儿和父母进行了包含 19 136 个基因的外显子组测序,测序包含的 190 826 个编码区总共含有 50 290 161 个碱基。平均覆盖深度 120 \times ,大于 10 \times 的覆盖区间占 99.3%,大于 20 \times 的覆盖区间占 98.9%。发现该患儿 19 号染色体 p13.2p13.12 区间存在约 2.13 Mb 片段杂合重复,基因位置 chr19:12863406–14992167。CNV-seq 测序结果:对该患儿和父母进行了低深度全基因组测序 (0.6 \times),测序结果平均 2.4G,发现该患儿 19 号染色体 p13.2p13.12 染色体区间存在约 2.14 Mb 片段杂合重复,具体位置为 chr19:12873870–15010153 (GRCHh37/hg19)。全外显子检测结果与 CNV-seq 检测结果一致。此区域涉及已知 OMIM 基因 13 个,该重复片段在 ClinVar、ClinGen、Decipher 数据库中检出致病性报道 3 例 (Clinvar 3 个,交集比例均 100%;ClinGen 0 个;Decipher 3 个,交集比例 80% 以上) (图 3)。该患儿父母均未检测出相同变异。

2.3 治疗及随访

根据该患儿临床表现及遗传学检查结果诊断为 19p13.13 微重复综合征。目前在全球范围因 CNV 致病性变异引起的身材矮小使用重组人生长激素治疗经验有限,该患儿既往随访 1 年增高 <5 cm,身高标准差小于同年龄同性别女童-3SD,与家属反复沟通及知情同意予基因重组人生长激素治疗。治疗期间每 3 个月内内分泌专科门诊随访 1 次,随访内容包括血常规、血糖、甲功、生长因子,半年随访骨龄、骨密度、妇科超声,1 年后复查头颅+垂体 MRI。患儿规律治疗 1 年 6 个月余,身高增长 15.6 cm,体质量增长 5.5 kg (图 4)。

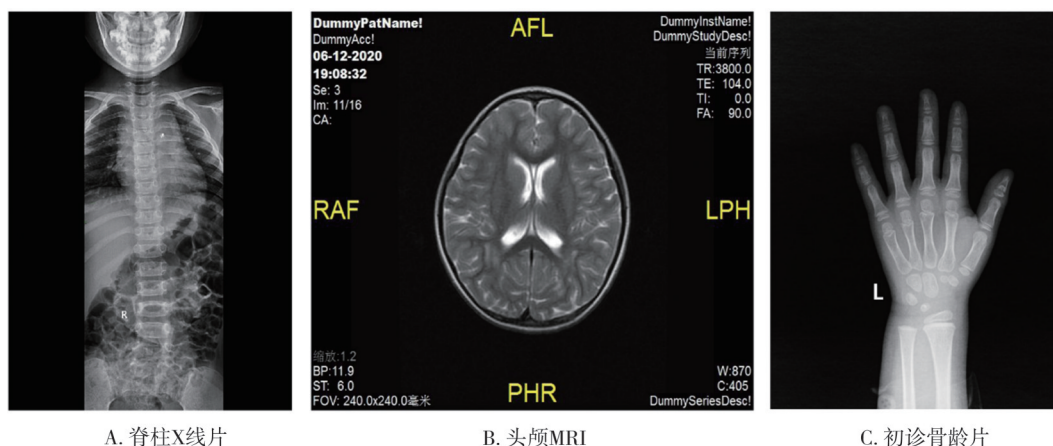
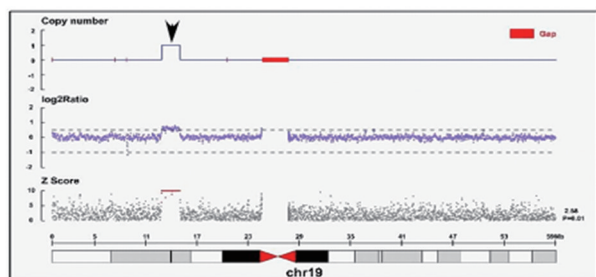
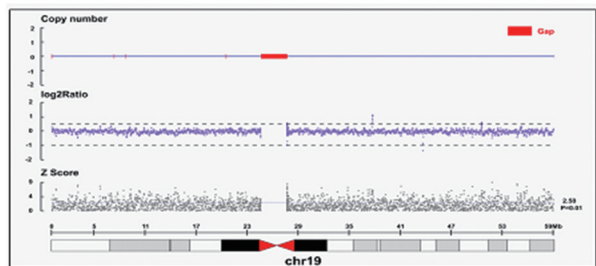


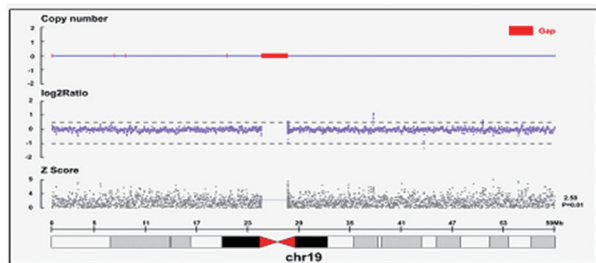
图2 影像学检查结果



A. 患儿CNV检测结果



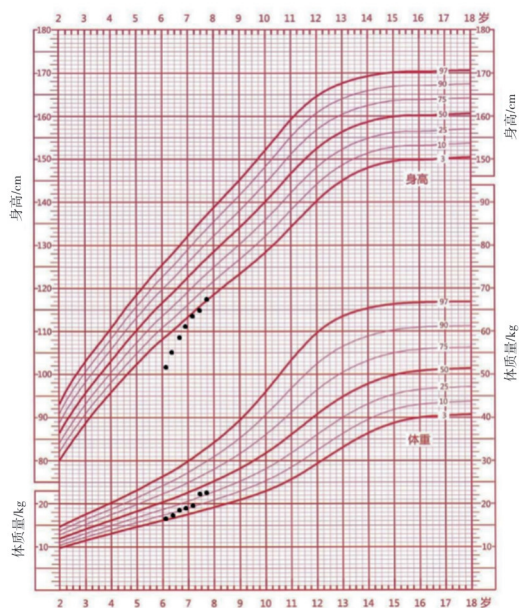
B. 患儿父亲CNV检测结果



C. 患儿母亲CNV检测结果

图3 患者染色体重复验证

中国2~18岁女童身高、体重百分位曲线图



注:根据2005年九省/市儿童体格发育调查数据研究制定 参考文献:中华儿科杂志,2009年7期
首都儿科研究所生长发育研究室制作

图4 患儿生长发育曲线

3 讨论

染色体畸变是指生物细胞中染色体的数目和结构发生变化。重复是临床较常见的染色体结构变异,指一个染色体上某一部分出现2份或2份以上的现象。通常来说,与染色体缺陷相比,重复的遗传效应较缓和,但重复区域太大也会影响个体的生活质量,甚至引起胚胎期死亡。目前通过基因测序技术检出越来越多与人类疾病相关的CNV^[2]。由于CNV涉及编码及非编码序列,会出现临床表型外显率的复杂变异。因此,报道新发CNV的临床表型与基因型的关联有助于临床诊断与遗传咨询。

3.1 19p13 染色体短臂重排的表型特征

19号染色体有高密度的基因数量(59 Mb内含有约2 000个基因),具有重要的生物学功能^[4],因此该区域的微小变异可能对机体发育产生有害影响。19p13染色体上的部分畸变,如小的缺失和重复相当罕见,所有已知的患者都有智力残疾和多种先天性异常。迄今为止,检索文献发现报道与本文患儿有类似片段重复的患者仅3例^[5-9],但该区域缺失的病例有14例^[6,10-12],Dolan M等^[6]根据患者的临床表型及基因型,命名该区域重排为19p13.13微重复/微缺失综合征^[13-15]。基于Williams-Beuren基因座的不平衡效应,发现该区域缺失与重复出现部分相反的临床表型^[16]。该区域缺失患儿可表现为智力障碍、生长过度、大头畸形、面部畸形、骨骼畸形、视力损害、胃肠道症状、脐疝和肌张力减退。关于重复患者报道很少,需要更多病例扩展19p13.13微重复综合征的表型谱。

3.2 本例患儿病例分析

本例患儿出生史无明显异常,但随着年龄增长出现明显生长落后及智力发育迟缓,伴随反复呼吸道及消化道感染,同时发现动脉导管未闭、腺样体肥大、脐疝、视力异常、牙周炎等,就诊于各专科门诊进行系统治疗,未进行多学科会诊讨论。为明确病因,通过加深全外显子测序联合CNV-seq检出染色体重复,区域为19p13.2p13.12,片段约2.14 Mb,为新发CNV。根据ACMG指南,为可能致病性。19p13.12p13.2区域的重复在文献中很罕见,表2中病例3是重复区域最大的患者,该患者早产后因严重的并发症死亡,而本例患儿检测的重复区域仅次于病例3,但在4个病例中临床表型最轻,多器官系统功能异常专科门诊治疗效果明显,日常生活未明显受限。本例患儿与既往报道病例相比,发现染色体重复区域的大小可能影响病情的严重程度,但由于CNV引起的临床表型异质性大,该患儿智力低下、身材矮小、小头围、运动落后、特殊面容、视力异常、脐疝、动脉导管未闭、反复消化道感染与已报道的表型基本一致,但骨骼畸形、牙齿发育不全、青春期早发育、手指短粗、多汗及手臂多毛的表型既往未见报道,提示目前对该类罕见病的认识有限,新病例的诊断报道很有必要。

3.3 本例患儿CNV涉及的基因分析

19p13.2p13.12重复区域内包含120个蛋白编码基因(<https://genome.ucsc.edu/>),该患儿重复区域包含13个与人类疾病相关的OMIM基因(表1),这些基因参与转录、DNA修

表 1 患者重复区域涉及的 OMIM 基因及疾病和表型

序号	相关基因	位置	基因功能	相关疾病及表型	遗传方式
1	<i>TRMT1</i>	19p13.13	编码 tRNA 甲基转移酶-1	智力发育障碍,常染色体隐性遗传非综合征性智力障碍 68 型 (MRT14)	AR
2	<i>TECR</i>	19p13.12	将反式 2,3-烯酰 COA 还原为饱和酰基 COA,催化脂肪链的延伸	精神发育迟滞,常染色体隐性遗传非综合征性智力迟钝 14 型 (MRT14)	AR
3	<i>RNASEH2A</i>	19p13.13	DNA 复制过程中去除冈崎片段 RNA 引物的滞后链	Aicardi-Goutieres 综合征 4 型	AR
4	<i>PRKACA</i>	19p13	依赖 c-AMP 的蛋白激酶,磷酸化胞核及胞质中的大量底物	原发性色素结节肾上腺病 4 型	AD
5	<i>NFIX</i>	19p13.13	属于 CCAAT 结合转录因子家族,启动脊椎动物和病	Marshall-Smith 综合征	AD
6	<i>NFIX</i>	19p13.13	毒基因的转录	小儿巨脑畸形综合征 2 型/SOTOS 综合征 2 型	AD
7	<i>NACCI</i>	19p13.13	转录调控因子 BTB/POZ 家族成员,对蛋白质相互作用和分子量复合物的组装至关重要	神经发育障碍伴癫痫,白内障,喂养困难和脑髓鞘化延迟;NECFM	AD
8	<i>MAST1</i>	19p13.13	编码一种在发育中与大脑有丝分裂后神经元中表达相关的微管蛋白	伴有小脑发育不良和皮质畸形的巨球胼胝体综合征;MCCCHCM	AD
9	<i>KLF1</i>	19p13.13	编码与成人球蛋白启动子的 CACCC 元件结合并引导其高水平表达的转录激活因子	遗传性持续性胎儿血红蛋白增多症	AD
10	<i>KLF1</i>	19p13.13	作为 BCAM 蛋白以及其他红系细胞上表达的蛋白的	先天性红细胞生成异常性贫血 IV 型	AD
11	<i>KLF1</i>	19p13.13	转录因子	INLU 血型	AD
12	<i>GCDH</i>	19p13.13	参与赖氨酸、羟赖氨酸和色氨酸代谢的降解途径	戊二酸血症 I 型	AR
13	<i>EMR2</i>	19p13.12	表皮生长因子跨膜 7 蛋白的一部分,是在单核细胞和中性粒细胞上发现的 G 蛋白偶联受体	振动荨麻疹	AD
14	<i>CC2D1A</i>	19p13.12	调节内吞作用,是 Notch 的内涵体运输所必需的	精神智力发育迟滞,常染色体隐性遗传非综合征性智力迟钝 3 型 (MRT3)	AR
15	<i>CALR</i>	19p13.13	在内质网腔中起主要的 Ca ²⁺ 结合及储存蛋白的作用作	骨髓纤维化	AD, Smu
16	<i>CALR</i>	19p13.13	为核激素受体调控基因转录的重要调节因子	血小板增多症 1 型	AD, Smu
17	<i>CACNA1A</i>	19p13.13	编码 P/Q 型或 Cav2.1 电压门控钙通道。介导 Ca ²⁺ 离子	间歇性共济失调 2 型	AD
18	<i>CACNA1A</i>	19p13.13	进入可兴奋细胞,参与多种 Ca ²⁺ 依赖过程	脊髓小脑性共济失调 6 型	AD
19	<i>CACNA1A</i>	19p13.13		早发性婴儿癫痫性脑病 42 型	AD
20	<i>CACNA1A</i>	19p13.13		家族性偏瘫性偏头痛 1 型	AD

注:OMIM,在线人类孟德尔遗传学数据库;AD:常染色体显性遗传;AR:常染色体隐性遗传,Smu:体细胞突变

复、造血等过程。*NFIX* 编码与神经元增殖分化及软骨分化有关的核因子 I 转录因子,在发育阶段小鼠的大脑中高度表达,是正常大脑和骨骼发育的关键基因^[17-18]。针对神经干细胞的功能研究表明,*NFIX* 过度表达会导致神经元细胞处于静止状态^[19]。同时也有报道表明 *NFIX* 可能是软骨内骨化的抑制因子,故 19p13.13 缺失综合征患者的生长过度可能与这种抑制作用减少有关。相反,*NFIX* 在该区域重复的患者中过度表达可能导致软骨抑制增加,引起生长缓慢。*CACNA1A* 距离 *NFIX* 约 109 kb^[20],编码组成 P/Q 型或 Cav2.1 电压门控钙通道的孔道形成蛋白 α -1A 亚单位,广泛分布于脑和神经肌肉接头处的神经末梢部位,参与多种激素、神经递质释放及基因表达等各种钙依赖的生物过程,与癫痫发作及认知障碍密切相关^[20-21]。此外,*CACNA1A* 也与发育迟缓有关,但该基因的剂量增加效应尚未研究^[22-23]。*NACCI* 编码转录抑制调控因子,与一种以癫痫、白内障和严重发育障碍为特征的常染色体显性遗传性疾病有关,患者可有认知和适应功能损害^[24]。但已报道的含 *NACCI* 的拷贝数变异的患

者多未表现出该表型,提示基因突变后患者表型外显率变异大,需进一步证实 *NACCI* 过度表达的功能^[25]。*MAST1* 是大脑中高度表达的微管相关丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员,*MAST1* 与 *PTEN* 相互作用并帮助稳定 *PTEN*,*PTEN* 突变与已报道的巨头症和自闭症有关联^[26]。*TRMT1*、*CC2D1A*、*TECR* 等基因均与智力发育障碍相关,其基因突变会导致不同遗传方式的智力障碍。*KLF1* 与胎儿造血有关,只要存在一个功能性 *KLF1* 等位基因即可促进人红细胞生成素的产生,故已报道患者均没有明显的血液系统异常表现^[27]。此外,*CALR* 编码在内质网上结合钙和储存钙的钙网蛋白,在细胞核内通过核激素受体调节基因转录,同时也位于人类小肠的神经元中,因此该综合征中患者的胃肠道症状可能与其有关^[6]。

综上所述,结合临床表型及遗传学方法确诊了 1 例 19p13.13 微重复综合征患儿。该患儿以身材矮小和智力障碍为核心表型,但患儿生长激素水平正常,由于此类疾病治疗经验有限,检索该患儿染色体重复片段的致病基因,发现 *NFIX* 家族在人类和大多数脊椎动物的转录调控中发挥重要

表 2 本例患儿与已报道的 3 例 19p13.13 微重复综合征患儿临床表现比较

个案报道	病例 1	病例 2	病例 3	本例患儿
遗传方式	Dup 19p13.13-p13.2	Dup 19p13.12-p13.2	Dup 19p13.3-p13.2	Dup 19p13.12-p13.2
重复区域	NM	12,582,355-14,503,887	10,950,425-14,847,355	12,873,870-15,010,153
片段大小	NM	1.9 Mb	3.9 Mb	2.14 Mb
初次评估	出生	3 岁	出生(30 ⁺ 周)	6 岁 1 个月
身长	50 cm(20-50th)	<5th	40 cm(-0.7SD)	108.1 cm(<-3SD)
体质量	2 730 g(20th)	25th	1 445 g(-0.7SD)	16.5 kg(<-2SD)
头围	32 cm(15th)	<-2SD	29.5 cm(0SD)	47 cm(<-2SD)
母围产期情况	偶有阴道出血	36 周早产	产前检查提示复杂先天性心脏病, 30 ⁺ 周早产	孕早期有阴道少量出血、羊水增多,脐绕颈 1 周
颅面畸形	小头、额头突出、眼球突出、睑裂上移,鼻小柱短小,鼻孔下缘缺失,下颌后缩	小头畸形,额部隆起,睑裂下移,鼻翼狭窄	眼球突出、颅缝增宽,耳后旋及下垂	小头围、鼻根凹陷,鼻头宽大,唇厚外翻,牙齿发育不全
头颅影像学	正常头颅 CT	MRI 正常	MRI:脑周间隙较宽,少量基质出血,额叶区域有点状白质病变	MRI:局灶性脱髓鞘变化或髓鞘化障碍不排除
眼部情况	间歇性外斜视	眼球震颤	眼底镜检查正常	双眼散光、弱视、屈光不正
胃肠道	NM	频繁呕吐、进食困难,行胃底折叠术并安置胃管	安置胃管	婴幼儿期反复呕吐、腹泻
癫痫	NM	存在癫痫	偶有自发性动作	无,脑电图:界限性脑电图,清醒期枕区优势缺乏
肌张力减退	NM	斜颈	全身肌张力减退	无
心脏发育异常	肺动脉狭窄、室间隔缺损、房间隔缺损	NM	右心室双出口、室间隔缺损、大动脉转位、肺动脉狭窄	动脉导管未闭
骨骼畸形	NM	NM	NM	胸廓前突,脊柱稍侧弯
生长迟缓	4 个月:未达评估月龄运动水平	语言发育迟缓;4.5 岁评估生活技能仅为 21~29 个月	NE	4 岁 2 个月评估:实际运动年龄相当 30 个月水平
智力水平	智力低下	智力低下	NE	中度智力低下
末次评估	0.75 岁	7 岁	38 周(纠正胎龄)	7 岁 7 个月
身(长)高	70 cm(50th)	<3rd	45.5 cm(-1SD)	117.4 cm(-2.5SD)
体质量	6.375 kg(5th)	50th	2.2 kg(-2SD)	22 kg(-1SD)
头围	41 cm(<5th)	-2SD	30.5 cm(-2SD)	47 cm(<-2SD)
其他	脐部位置偏低,第 5 指甲明显短小;3 岁时死于呼吸道合胞病毒性肺炎	性格易怒,多动症,睡眠中断,肤色变浅	该病例同时存在 19p13.2 缺失。生后呼吸机辅助通气、乳糜胸,先心病术后出现严重并发症,生后 90 d 死于顽固性心衰	上臂、胸部静脉显露,脐疝,手掌短粗多汗,乳房早发育

注:NM,未提及;NE:未评估;Dup:染色体重复

作用,在生物信息学中预测 *NFIX* 可能参与肿瘤的发生,但尚无更多的研究证据支持^[28]。*CALR* 编码的蛋白质作为机体主要的钙稳态调节因子,可能通过诱导细胞迁移参与肿瘤的侵袭和转移过程^[29],但该基因重复与肿瘤的发生尚无报道。此外,研究显示 *MAST1* 突变可能与肺癌、乳腺癌存在一定相关性^[30-31]。文献未检索到 *NACCI*、*CACNA1A* 等与肿瘤相关性的研究报道。综上,经过充分治疗前评估,确认该患儿无肿瘤家族史及潜在肿瘤性疾病的前提下,经过充分知情同意启动基因重组人生长激素治疗,经治疗患儿身高明显改善,为 CNV 引起的遗传综合征导致身材矮小患者提供生长激素治疗提供了一定的临床经验及证据。但是,由于该疾病目前研

究的局限性和有限性,后期仍需严密监测患儿各系统的情况,多学科密切随访,及时调整治疗方案。通过本例报道及文献复习,对认识 19p13.13 微重复综合征这一罕见疾病具有积极的临床意义,进一步丰富了临床医生对 CNV 导致遗传综合征的表型认识。由于遗传综合征患者临床表型复杂,个体差异大,提示医务工作者在儿童检查中,发现严重、不明原因身材矮小,特别是合并其他系统异常时,需要专科医师进行系统评估,通过遗传学检测辅助临床精准诊断,进行遗传综合征的早发现、早诊断、早期多系统精准干预治疗,同时也为遗传咨询提供可能。

参 考 文 献

- [1] Leonard H, Wen XY. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium[J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2002, 8(3): 117–134.
- [2] Vermeesch JR, Balikova I, Schrander-Stumpel C, et al. The causality of *de novo* copy number variants is overestimated[J]. Eur J Hum Genet, 2011, 19(11): 1112–1113.
- [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.
- [4] Grimwood J, Gordon LA, Olsen A, et al. The DNA sequence and biology of human chromosome 19[J]. Nature, 2004, 428(6982): 529–535.
- [5] Stratton RF, DuPont BR, Olsen AS, et al. Interstitial duplication 19p[J]. Am J Med Genet, 1995, 57(4): 562–564.
- [6] Dolan M, Mendelsohn NJ, Pierpont ME, et al. A novel microdeletion/microduplication syndrome of 19p13.13[J]. Genet Med, 2010, 12(8): 503–511.
- [7] Tan RRGB, Witlox RSGM, Hilhorst-Hofstee Y, et al. Clinical and molecular characterization of an infant with a tandem duplication and deletion of 19p13[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(8): 1884–1889.
- [8] Gallant NM, Baldwin E, Salamon N, et al. Pontocerebellar hypoplasia in association with *de novo* 19p13.11p13.12 microdeletion[J]. Am J Med Genet A, 2011, 155A(11): 2871–2878.
- [9] Van der Aa N, Vandeweyer G, Kooy RF. A boy with mental retardation, obesity and hypertrichosis caused by a microdeletion of 19p13.12[J]. Eur J Med Genet, 2010, 53(5): 291–293.
- [10] Jensen DR, Martin DM, Gebarski S, et al. A novel chromosome 19p13.12 deletion in a child with multiple congenital anomalies[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(3): 396–402.
- [11] Jorge R, Silva C, Águeda S, et al. Intellectual disability and overgrowth—a new case of 19p13.13 microdeletion syndrome with digital abnormalities[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(11): 2839–2843.
- [12] Bonaglia MC, Marelli S, Novara F, et al. Genotype–phenotype relationship in three cases with overlapping 19p13.12 microdeletions[J]. Eur J Hum Genet, 2010, 18(12): 1302–1309.
- [13] Lysy PA, Ravoet M, Wustefeld S, et al. A new case of syndromic craniosynostosis with cryptic 19p13.2–p13.13 deletion[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(11): 2564–2568.
- [14] Auvin S, Holder-Espinasse M, Lamblin MD, et al. Array-CGH detection of a *de novo* 0.7-Mb deletion in 19p13.13 including CACNA1A associated with mental retardation and epilepsy with infantile spasms[J]. Epilepsia, 2009, 50(11): 2501–2503.
- [15] Natiq A, Elaloui SC, Miesch S, et al. A new case of *de novo* 19p13.2p13.12 deletion in a girl with overgrowth and severe developmental delay[J]. Mol Cytogenet, 2014, 7: 40.
- [16] Kriek M, White SJ, Szuhai K, et al. Copy number variation in regions flanked (or unflanked) by duplicons among patients with developmental delay and/or congenital malformations; detection of reciprocal and partial Williams–Beuren duplications[J]. Eur J Hum Genet, 2006, 14(2): 180–189.
- [17] Simons A, Shaffer LG, Hastings RJ. Cytogenetic nomenclature: changes in the ISCN 2013 compared to the 2009 edition[J]. Cytogenet Genome Res, 2013, 141(1): 1–6.
- [18] Driller K, Pagenstecher A, Uhl M, et al. Nuclear factor I X deficiency causes brain malformation and severe skeletal defects[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(10): 3855–3867.
- [19] Martynoga B, Mateo JL, Zhou B, et al. Epigenomic enhancer annotation reveals a key role for NFIX in neural stem cell quiescence[J]. Genes Dev, 2013, 27(16): 1769–1786.
- [20] Marangi G, Orteschi D, Vigevano F, et al. Expanding the spectrum of rearrangements involving chromosome 19: a mild phenotype associated with a 19p13.12–p13.13 deletion[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(4): 888–893.
- [21] Kordasiewicz HB, Thompson RM, Clark HB, et al. C-termini of P/Q-type Ca^{2+} channel $\alpha 1A$ subunits translocate to nuclei and promote polyglutamine-mediated toxicity[J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(10): 1587–1599.
- [22] Vahedi K, Denier C, Ducros A, et al. CACNA1A gene *de novo* mutation causing hemiplegic migraine, coma, and cerebellar atrophy[J]. Neurology, 2000, 55(7): 1040–1042.
- [23] Guerin AA, Feigenbaum A, Donner EJ, et al. Stepwise developmental regression associated with novel CACNA1A mutation[J]. Pediatr Neurol, 2008, 39(5): 363–364.
- [24] Schoch K, Meng LY, Szelinger S, et al. A recurrent *de novo* variant in NACC1 causes a syndrome characterized by infantile epilepsy, cataracts, and profound developmental delay[J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(2): 343–351.
- [25] Trimouille A, Houcinat N, Vuillaume ML, et al. 19p13 microduplications encompassing NFIX are responsible for intellectual disability, short stature and small head circumference[J]. Eur J Hum Genet, 2018, 26(1): 85–93.
- [26] Varga EA, Pastore M, Prior T, et al. The prevalence of PTEN mutations in a clinical pediatric cohort with autism spectrum disorders, developmental delay, and macrocephaly[J]. Genet Med, 2009, 11(2): 111–117.
- [27] Basu P, Lung TK, Lemsaddek W, et al. EKLF and KLF2 have compensatory roles in embryonic beta-globin gene expression and primitive erythropoiesis[J]. Blood, 2007, 110(9): 3417–3425.
- [28] Piper M, Gronostajski R, Messina G. Nuclear factor one X in development and disease[J]. Trends Cell Biol, 2019, 29(1): 20–30.
- [29] Gold LI, Rahman M, Blechman KM, et al. Overview of the role for calreticulin in the enhancement of wound healing through multiple biological effects[J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2006, 11(1): 57–65.
- [30] Tomoshige K, Matsumoto K, Tsuchiya T, et al. Germline mutations causing familial lung cancer[J]. J Hum Genet, 2015, 60(10): 597–603.
- [31] Girard E, Eon-Marchais S, Olaso R, et al. Familial breast cancer and DNA repair genes: insights into known and novel susceptibility genes from the GENESIS study, and implications for multigene panel testing[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1962–1974.

(责任编辑:唐秋娟)