doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2507060

病例报告

*SOX11*基因变异所致Coffin-Siris综合征9型伴Berry综合征1例

王瑗[1]　王志[2]

（1.宁波大学医学部，浙江宁波　315211；2.宁波大学附属妇女儿童医院小儿心血管内科/宁波市基因组医学与出生缺陷防治重点实验室，浙江宁波　315012）

［摘要］患儿，男，因早产后呼吸困难12 min收入重症监护室诊治。产前胎儿心脏超声提示室间隔完整型大动脉转位，经羊水穿刺及家系全外显子组测序，检出*SOX11*基因杂合错义变异（c.152G>C，p.Arg51Pro），诊断为Coffin-Siris综合征9型。出生后经心脏彩超及电子计算机断层扫描血管造影检查发现先天性心脏畸形，确诊为Berry综合征，接受一期矫治手术后恢复良好。该文首次报道Coffin-Siris综合征9型合并Berry综合征的患儿，发现了未报道的*SOX11*基因变异位点，扩展了该基因的致病表型谱，提示该基因可能参与心血管发育的调控，为遗传咨询和产前诊断提供了重要依据。对于携带*SOX11*变异的胎儿，需加强心血管系统评估，以早期识别Berry综合征等严重畸形。［中国当代儿科杂志，2026，28（4）：493-497］

［关键词］Coffin-Siris综合征9型；*SOX11*基因；Berry综合征；新生儿

A case of Berry syndrome associated with *SOX11*-related Coffin-Siris syndrome type 9

WANG Yuan, WANG Zhi. Faculty of Medical Sciences, Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315211, China (Email: wy250709@163.com)

Abstract: A male infant was admitted to the neonatal intensive care unit for respiratory distress 12 minutes after preterm birth. Prenatal fetal echocardiography suggested transposition of the great arteries with an intact ventricular septum. Amniocentesis and family-based whole-exome sequencing identified a heterozygous missense variant in *SOX11* (c. 152G>C, p. Arg51Pro), leading to a diagnosis of Coffin-Siris syndrome type 9. Postnatal echocardiography and computed tomography angiography confirmed Berry syndrome. Single-stage corrective surgery was performed with good recovery. This report presents the first documented case of Coffin-Siris syndrome type 9 complicated by Berry syndrome and identifies a previously unreported *SOX11* variant, expanding the pathogenic phenotypic spectrum associated with this gene and suggesting its potential role in regulating cardiovascular development. These findings provide important evidence for genetic counseling and prenatal diagnosis and indicate that enhanced cardiovascular evaluation is warranted for fetuses carrying *SOX11* variants to enable early identification of severe malformations such as Berry syndrome. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(4): 493-497]**

Key words: Coffin-Siris syndrome type 9; *SOX11* gene; Berry syndrome; Neonate

患儿，男，因早产后呼吸困难12 min被收入重症监护室。患儿系第6胎第3产，胎龄34^{+4}周，因先兆早产剖宫产。患儿为完全前置性胎盘、胎盘植入，脐带正常，无胎膜早破，羊水清，出生后1 min Apgar评分9分（肤色欠红润），5 min Apgar评分9分（肤色欠红润）。生后因“复杂先天性心脏病：室间隔完整型大动脉转位”立即行保护性气管插管接复苏气囊正压通气，并予“前列地尔针”微泵维持，患儿仍呼吸困难、经皮氧饱和度为90%，拟“大动脉转位、新生儿呼吸衰竭、

［收稿日期］2025-07-11；［接受日期］2025-12-18
［基金项目］宁波市医疗品牌学科-儿科重症学（PPXK-2024-06）；小儿心血管疾病产前产后一体化诊疗体系的构建及关键诊疗技术的突破（2022020405）；浙江省医药卫生科技计划项目（2025KY1418）。
［作者简介］王瑗，女，硕士研究生。Email：wy250709@163.com。

新生儿肺炎、低出生体重儿、早产儿、基因异常：Coffin-Siris 综合征（Coffin-Siris Syndrome, CSS）”收入重症监护室。

患儿母亲孕6次，既往有2次足月剖宫产（均为女婴，体健），1次早孕人工流产，1次孕3个月自然流产，1次稽留流产。此次孕期规律产检，孕期B超提示胎儿鼻骨发育不良，胎儿复杂心脏畸形。胎儿心脏超声提示室间隔完整型大动脉转位，迷走右锁骨下动脉。羊水送检增强全外显子组测序（whole exome sequencing, WES）提示 *SOX11* 基因杂合变异。父母亲否认近亲和家族遗传病史。

入院时体格检查：出生体重 2 000 g，身长 44 cm，头围 32 cm。心率 142 次/min，呼吸 51 次/min，血压 65/34 mmHg，经皮氧饱和度 91%（呼吸机辅助通气下）。神志清楚，精神反应差，面色苍白，宽鼻梁，右耳前凹陷，低位耳，左手第五指斜指，自主呼吸弱，前囟平软，颈软，两肺呼吸音稍粗，未闻及干湿啰音，心律齐，心音中等，心前区未闻及明显杂音，腹软，肝肋下 2 cm，质软，脾肋下未及，全腹未触及包块，四肢肌张力偏低，末梢欠温，毛细血管充盈时间 1 s，阴茎短小，双侧隐睾。

辅助检查：患儿血常规、肝肾功能、电解质等实验室检查基本正常，生后第 1 天心脏彩超提示右肺动脉异常起源于主动脉，主–肺动脉窗，主动脉弓离断，动脉导管未闭，考虑 Berry 综合征。生后第 2 天电子计算机断层扫描血管造影检查提示主动脉弓离断（A 型），左右肺动脉异常起源于升主动脉，左肺动脉与肺动脉相通，动脉导管未闭，右迷走锁骨下动脉，两肺渗出性病灶（图 1）。头颅 B 超检查：双侧室管膜下出血可能。胸腹部 X 线检查：肺渗出，心影增大。

患儿生后第 4 天在全麻下行深低温停循环下主动脉窗矫治术+动脉导管结扎术+主动脉弓中断矫治术+延迟关胸，再于术后第 3 天全麻下行关胸术，手术顺利，术后患儿于监护病房予以强心、利尿、抗感染、营养支持等治疗，患儿恢复可，好转出院。

该患儿在胎儿期 B 超检查中发现胎儿鼻骨发育不良及复杂心脏畸形，临床高度怀疑遗传性疾病可能，经患儿家属知情同意后，采集胎儿羊水及父母外周血进行 WES。检测结果显示，患儿 *SOX11* 基因上存在 1 个杂合错义变异 c.152G>C（p.Arg51Pro），该变异为该基因编码区的第 152 位碱基由 G 替换为 C，导致第 51 位密码子由编码精氨酸变为编码脯氨酸，目前该变异尚无文献报道。参照美国医学遗传学和基因组学学会相关指南[1]，该变异被判定为可能致病性，依据如下：PM2 表明 GenomAD 数据库全外显子测序数据集和全基因组测序数据集均未收录该变异；PM5 表明 *SOX11* 基因变异 c.152G>C 为错义变异，在同一氨基酸位置，导致另外一种氨基酸改变的 c.152G>A 已经确认是可能致病性的；PP3 表明 REVEL 功能预测软件预测值为 0.957，结果偏向于致病性变异；PS2 表明经双亲样本验证，该变异为新发变异，父母均未携带。二代及一代测序结果显示，父母外周血样本均未检出该变异，推测患儿变异为新发变异或父母一方存在生殖细胞嵌合。结合遗传模式及该患儿的临床表型，符合常染色体显性遗传特征，提示 CSS 9 型。

讨论： Berry 综合征是一种罕见的先天性心脏畸形，其特征是主–肺动脉窗、右肺动脉异常起源于升主动脉、完整的室间隔，以及主动脉弓病变，

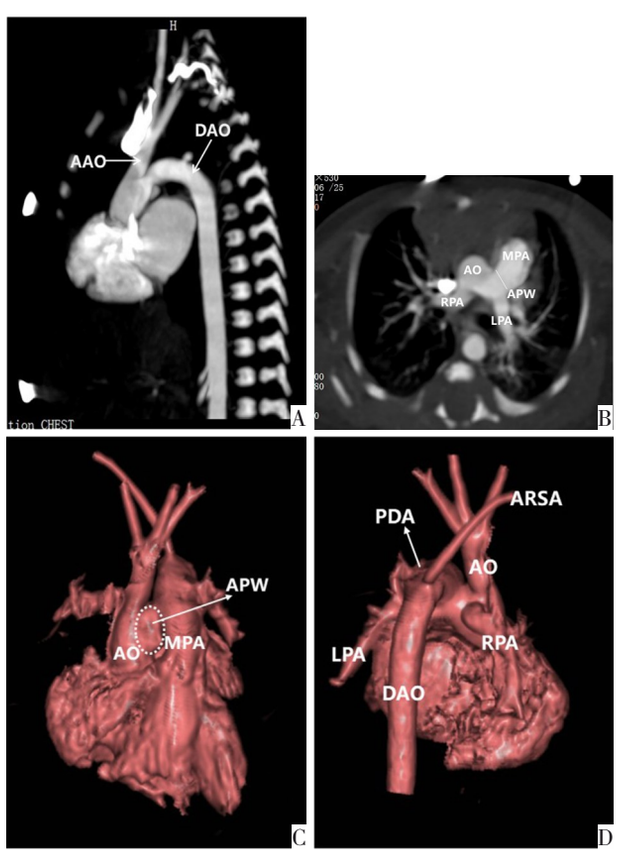


图 1　主动脉电子计算机断层扫描血管造影成像
A：斜矢状面重建图像：主动脉弓中断；B：斜轴位重建图像示主–肺动脉窗，左右肺动脉起源于主动脉；C：三维重建显示主–肺动脉窗；D：显示主–肺动脉之间通过未闭合的动脉导管连接，左肺动脉、右肺动脉均起源于主动脉。

包括主动脉弓中断、主动脉弓发育不良、主动脉缩窄，1982年由Berry等人首次进行了描述。Berry综合征极为罕见，在人群中的发病率约为0.046%。患有Berry综合征的新生儿在出生后常因严重肺动脉高压而表现出一系列的临床症状，因此，建议这些患儿在新生儿期早期进行手术矫正，以保护肺血管床免受不可逆高压的影响[2-3]。

CSS是一种先天性疾病，由*SOX11*基因变异导致。CSS 9型是Tsurusaki等[4]在2014年首次发现并提出的。该基因致病性变异可导致常染色体显性遗传的智力发育障碍，伴小头畸形，伴或不伴眼部畸形或促性腺功能减退[5]。除此之外，在相关文献中也报告了神经系统发育障碍[6]、主动脉缩窄[7]、腭裂[8]、青光眼[9]、眼部畸形和低促性腺激素性性腺功能减退症[10]、耳部畸形[11]等不同表型。迄今为止，CSS 9型的治疗方法尚不成熟，临床治疗多以对症治疗为主，多学科合作诊疗与管理至关重要，同时密切观察各系统器官，尤其是眼部、内耳神经、心脏、肾脏等器官结构与功能的变化[12]。

本病例的特殊性在于*SOX11*基因变异可能同时导致CSS 9型和Berry综合征。我们报道的这一例产前诊断为CSS 9型的新生儿，通过WES测序检测，发现1个杂合错义变异位点，c.152G>C是*SOX11*基因外显子的152号处的G碱基变异为C碱基，使得SOX11蛋白51号密码子精氨酸变异为脯氨酸p.Arg51Pro变异，该变异为新发变异，且根据REVEL功能预测软件结果该变异可能为致病性变异。该患儿的临床表现与先前报道的CSS9型个体相似，如面部畸形（宽鼻梁、低位耳、右耳前凹陷）、远端手指/脚趾发育不良（左手第5指斜指）和泌尿生殖系统异常（隐睾）。除此之外，该患儿还表现出Berry综合征，这是一种新的表型。在既往有关CSS 9型的报道中，Hempel等[6]报道病例中的其中1例存在动脉导管未闭，Okamoto等[7]报道了1例CSS 9型伴主动脉缩窄合并室间隔缺损缺的患者，Al-Jawahiri等[10]报道的队列研究中有6例存在包括卵圆孔未闭、动脉导管未闭、房间隔缺损、室间隔缺损的心脏畸形，Bai等[13]也报道了1例合并室间隔缺损的CSS 9型患儿，但复杂心血管畸形如Berry综合征还是第1次描述。这不仅丰富了*SOX11*变异致CSS 9型的临床表现谱，也为Berry综合征的遗传病因学研究提供了新的方向。本文对已报道的伴有心血管畸形表型的CSS 9患者的临床表型及*SOX11*基因变异位点进行了总结，并以图表形式进行归纳（表1、图2）。

表1　伴心血管畸形的CSS9患者的临床表现对比

病例	性别/年龄	变异位点	氨基酸改变	心血管表型	CSS表型	其他表型
1[6]	女/25岁	染色体2p25缺失	*SOX11*基因缺失	PDA	–扁平脸，宽嘴厚唇，上斜睑裂 –发育迟缓、智力障碍 –第5指斜指，2–3趾并指	胃炎、远视
2[7]	男/5岁	c.305C>T	p.Ala102Val	主动脉缩窄，VSD	–多毛症、拱形眉、上斜睑裂、面中部发育不全、短鼻子、短人中和厚嘴唇 –发育迟缓 –第5指斜指、指甲发育不全	出生时喂养困难
3[10]	男/11岁	c.519del	p.Ala174ArgfsTer32	PDA	发育迟缓、智力障碍	近视、斜视，神经性耳聋，哮喘
4[10]	男/17岁	c.148A>C	p.Lys50Gln	VSD	胼胝体、小脑蚓发育不全、发育迟缓、智力障碍	喂养困难，性腺激素功能低下症减退
5[10]	女/3岁	c.170T>C	p.Met57Thr	PFO	发育迟缓	营养不良、虹膜缺失、吸入性肺炎
6[10]	男/4岁	c.151C>T	p.Arg51Trp	PFO	发育迟缓、智力障碍、孤独症、痴笑样癫痫、抽动	喂养困难，视神经发育不全，咽鼓管阻塞
7[10]	女/26岁	c.163G>A	p.Ala55Thr	ASD、VSD	–发育迟缓、智力障碍 –第5指斜指，指甲发育不全	中耳炎
8[10]	女/19岁	c.163G>A	p.Ala55Thr	ASD、轻度三尖瓣反流	–发育迟缓、智力障碍 –第5指斜指，指甲发育不全	

表 1（续）

病例	性别/年龄	变异位点	氨基酸改变	心血管表型	CSS 表型	其他表型
9[13]	女/12 岁	c.700G>T	p.E234*	VSD	–发育迟缓、智力障碍 –指甲发育不全	脊柱裂、遗尿、近视
10 本例	男/2 个月	c.152G>C	p.Arg51Pro	Berry 综合征、PDA	–宽鼻梁、低位耳、右耳前凹陷 –左手第 5 指斜指	隐睾

注：［PDA］动脉导管未闭；［VSD］室间隔缺损；［PFO］卵圆孔未闭；［ASD］房间隔缺损。

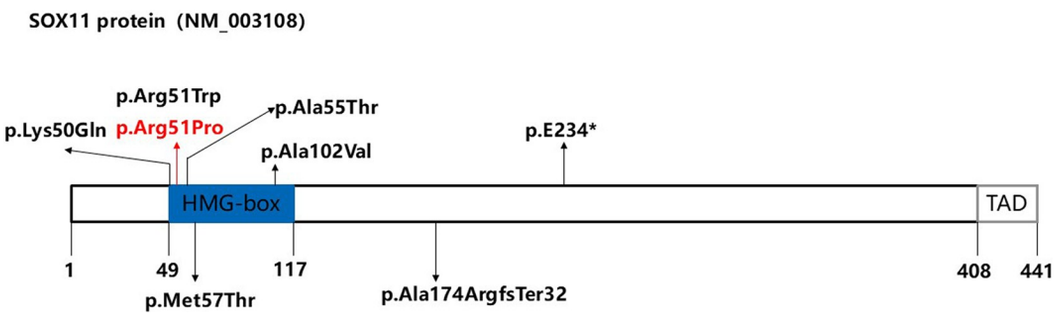


图 2　SOX11 蛋白结构域模式图　目前已报道的伴心血管畸形的 CSS9 患者 *SOX11* 变异位点的图示。显示了本研究中鉴定的新变体（红色）：c.152G>C（p.Arg51Pro）和已发表患者中鉴定的新变体（黑色）。蓝框表示高迁移率组域，为 SOX11 蛋白的主要结构域，TAD：反式激活结构域。

大量研究证实心脏神经嵴细胞参与咽弓动脉重塑、流出道分隔等发育过程，其发育异常会导致一系列的先天性心脏缺陷，包括室间隔缺损、主动脉骑跨、右心室双出口、持续性永存动脉干、大动脉转位、法洛四联症和主动脉弓中断[14-15]。而 *SOX11* 基因可以通过调控流出道区域中心脏神经嵴细胞的分化来维持心血管正常发育[16]。已有动物实验表明，*SOX11* 基因缺陷小鼠在出生后死于心脏畸形（包括心室间隔缺损和流出道畸形）[17]；此外，在妊娠糖尿病致畸的相关研究中发现，高血糖环境可通过下调 *SOX11* 表达导致胚胎心脏发育异常[18]。以上证据表明 *SOX11* 基因在心血管发育中发挥着重要作用，本例患儿的 Berry 综合征也许可以解释为 *SOX11* 功能异常导致的心脏流出道畸形，然而这需要进一步实验去证实。

除 *SOX11* 基因外，2012 年 Jayaram 等[19] 报道了一例可能与 Berry 综合征有关的遗传关联，基因检测显示染色体带 9p24.2 内有 102 kb 的片段缺失，然而，这关联的可能性不大，因为患儿母亲也携带相同的基因变异，但没有心脏表型。2002 年 Sharma 等[20]、2016 年 Remon 等[21] 各报道了 1 例与 21-三体综合征相关的 Berry 综合征。2018 年 Zhang 等[22] 报道了 1 例 11q14.2 基因缺失的 Berry 综合征。虽然现有文献中报告的大多数 Berry 综合征病例与染色体异常无关，但很少有报告病例进行了基因检测，因此我们建议对所有 Berry 综合征患儿进行遗传学研究，为了更好地探索 Berry 综合征中可能的遗传联系。由于患儿年龄较小，部分表型（如智力障碍、性腺功能减退）可能随年龄增长逐渐显现，因此需进行长期系统随访，定期评估相关潜在表型，如认知功能评估及脑影像学监测、生长激素及性腺激素水平的年度检测、以及术后的心脏超声复查等。

综上所述，本病例报道了 1 例携带 *SOX11* 基因 c.152G>C（p.Arg51Pro）杂合错义变异的患儿，该变异为目前尚未见文献报道的新发变异。患儿临床表现具有典型 CSS（包括特殊面容、远端指/趾发育不良及隐睾），同时合并 Berry 综合征这一复杂先天性心血管畸形，为首例 CSS 合并 Berry 综合征的病例报告。对于 Berry 综合征患儿，及时进行基因检测可为阐明该病的分子机制提供新线索；对于临床上确诊为 CCS 的患儿，则应接受系统心血管评估，以排除合并心脏畸形。本研究进一步丰富了人类基因变异谱及临床表型，也为遗传咨询和产前诊断提供了重要依据。

作者贡献声明：王瑗负责论文撰写、数据收集、整理和分析；王志作为通信作者，负责文章的设计、构思与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] 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.

[2] Haranal M, Srimurugan B, Dinh DM, et al. Berry syndrome-a rare congenital cardiac anomaly[J]. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 37(5): 526-532. PMID: 34511759. PMCID: PMC8387542. DOI: 10.1007/s12055-021-01206-0.

[3] Berry TE, Bharati S, Muster AJ, et al. Distal aortopulmonary septal defect, aortic origin of the right pulmonary artery, intact ventricular septum, patent ductus arteriosus and hypoplasia of the aortic isthmus: a newly recognized syndrome[J]. Am J Cardiol, 1982, 49(1): 108-116. PMID: 7053598. DOI: 10.1016/0002-9149(82)90284-3.

[4] Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, et al. *De novo SOX11* mutations cause Coffin-Siris syndrome[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4011. PMID: 24886874. DOI: 10.1038/ncomms5011.

[5] Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, et al. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder[J]. Clin Genet, 2014, 85(6): 548-554. PMID: 23815551. DOI: 10.1111/cge.12225.

[6] Hempel A, Pagnamenta AT, Blyth M, et al. Deletions and *de novo* mutations of *SOX11* are associated with a neurodevelopmental disorder with features of Coffin-Siris syndrome[J]. J Med Genet, 2016, 53(3): 152-162. PMID: 26543203. PMCID: PMC4789813. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103393.

[7] Okamoto N, Ehara E, Tsurusaki Y, et al. Coffin-Siris syndrome and cardiac anomaly with a novel *SOX11* mutation[J]. Congenit Anom (Kyoto), 2018, 58(3): 105-107. PMID: 28787104. DOI: 10.1111/cga.12242.

[8] Khan U, Study D, Baker E, et al. Observation of cleft palate in an individual with *SOX11* mutation: indication of a role for *SOX11* in human palatogenesis[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2018, 55(3): 456-461. PMID: 29437512. DOI: 10.1177/1055665617739312.

[9] Diel H, Ding C, Grehn F, et al. First observation of secondary childhood glaucoma in Coffin-Siris syndrome: a case report and literature review[J]. BMC Ophthalmol, 2021, 21(1): 28. PMID: 33430815. PMCID: PMC7802219. DOI: 10.1186/s12886-020-01788-0.

[10] Al-Jawahiri R, Foroutan A, Kerkhof J, et al. *SOX11* variants cause a neurodevelopmental disorder with infrequent ocular malformations and hypogonadotropic hypogonadism and with distinct DNA methylation profile[J]. Genet Med, 2022, 24(6): 1261-1273. PMID: 35341651. PMCID: PMC9245088. DOI: 10.1016/j.gim.2022.02.013.

[11] Wu R, Tang W, Li P, et al. Identification of a novel phenotype of external ear deformity related to Coffin-Siris syndrome-9 and literature review[J]. Am J Med Genet A, 2024, 194(8): e63626. PMID: 38591849. DOI: 10.1002/ajmg.a.63626.

[12] 茹丽珂, 郑宏, 张璠, 等. *SOX11* 基因变异致Coffin-Siris综合征9型1例报道[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(3): 592-597. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2023.03.020.

[13] Bai G, Yuan R, Yuan J, et al. A rare Coffin-Siris syndrome induced by *SOX11*: a *de novo* nonsense variant of short stature [J]. BMC Med Genomics, 2024, 17(1): 262. PMID: 39501269. PMCID: PMC11539493. DOI: 10.1186/s12920-024-02036-w.

[14] Keyte A, Hutson MR. The neural crest in cardiac congenital anomalies[J]. Differentiation, 2012, 84(1): 25-40. PMID: 22595346. PMCID: PMC3389200. DOI: 10.1016/j.diff.2012.04.005.

[15] Yan S, Lu J, Jiao K. Epigenetic regulation of cardiac neural crest cells[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 678954. PMID: 33968946. PMCID: PMC8097001. DOI: 10.3389/fcell.2021.678954.

[16] Paul MH, Harvey RP, Wegner M, et al. Cardiac outflow tract development relies on the complex function of *Sox4* and *Sox11* in multiple cell types[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(15): 2931-2945. PMID: 24310815. PMCID: PMC11113321. DOI: 10.1007/s00018-013-1523-x.

[17] Sock E, Rettig SD, Enderich J, et al. Gene targeting reveals a widespread role for the high-mobility-group transcription factor *Sox11* in tissue remodeling[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(15): 6635-6644. PMID: 15254231. PMCID: PMC444853. DOI: 10.1128/MCB.24.15.6635-6644.2004.

[18] Su D, Gao Q, Guan L, et al. Downregulation of *SOX11* in fetal heart tissue, under hyperglycemic environment, mediates cardiomyocytes apoptosis[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35 (1): e22629. PMID: 32935389. DOI: 10.1002/jbt.22629.

[19] Jayaram N, Knowlton J, Shah S, et al. Berry syndrome: a possible genetic link[J]. Pediatr Cardiol, 2013, 34(6): 1511-1513. PMID: 22790358. DOI: 10.1007/s00246-012-0412-7.

[20] Sharma J, Saleh M, Das BB. Berry syndrome with trisomy 13[J]. Pediatr Cardiol, 2002, 23(2): 205-209. PMID: 11889536. DOI: 10.1007/s00246-001-0048-5.

[21] Remon JI, Briston DA, Stern KW. Berry syndrome: the importance of genetic evaluation before surgical intervention[J]. Cardiol Young, 2016, 26(1): 188-190. PMID: 25828190. DOI: 10.1017/S1047951115000256.

[22] Zhang X, Liu XW, Gu XY, et al. Prenatal diagnosis of Berry syndrome by fetal echocardiography: a report of four cases[J]. Echocardiography, 2018, 35(4): 563-565. PMID: 29430703. DOI: 10.1111/echo.13832.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）