doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2502003

临床经验

# 染色体 19p13.3 微缺失导致心-面-皮肤综合征 1 例并文献复习

李翠云　徐颖　姚如恩　于英　陈雪亭　李崴　曾慧　陈丽婷

（上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心海南医院医学遗传与产前诊断中心，海南三亚　572000）

［摘要］该文报道 1 例临床罕见的染色体 19p13.3 微缺失所致的心-面-皮肤综合征（cardiofaciocutaneous syndrome, CFCS）患儿并文献复习。该例患儿临床表现为特殊面容、身材矮小、精神运动发育迟缓、大头畸形和心脏异常等多发异常，行全外显子组测序发现患儿染色体 19p13.3 存在 1 040 kb 杂合缺失，评级为致病性变异。该例是国内首例报道的功能缺失变异导致的 CFCS 患儿，丰富了 CFCS 的基因型特征；对于 CFCS 患儿应加强认识，结合其临床表现，早期识别，进行基因检测协助诊断。　［中国当代儿科杂志，2025，27（7）：854-858］

［关键词］心-面-皮肤综合征；19p13.3 微缺失；*MAP2K2* 基因；靶向测序技术；儿童

## Cardiofaciocutaneous syndrome caused by microdeletion of chromosome 19p13.3: a case report and literature review

*LI Cui-Yun, XU Ying, YAO Ru-En, YU Ying, CHEN Xue-Ting, LI Wei, ZENG Hui, CHEN Li-Ting. Department of Medical Genetics and Antental Diagonsis Center, Hainan Branch, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Sanya, Hainan 572000, China (Email: cyunli0327@163.com)*

**Abstract:** This article reports a child with cardioaciocutaneous syndrome (CFCS) caused by a rare microdeletion of chromosome 19p13.3, and a literature review is conducted. The child had unusual facies, short stature, delayed mental and motor development, macrocephaly, and cardiac abnormalities. Whole-exome sequencing identified a 1 040 kb heterozygous deletion in the 19p13.3 region of the child, which was rated as a "pathogenic variant". This is the first case of CFCS caused by a loss-of-function mutation reported in China, which enriches the genotype characteristics of CFCS. It is imperative to enhance the understanding of CFCS in children. Early identification based on its clinical manifestations should be pursued, and genetic testing should be performed to facilitate diagnosis.

**[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(7): 854-858]**

**Key words:** Cardiofaciocutaneous syndrome; 19p13.3 microdeletion; *MAP2K2* gene; Targeted gene sequencing technology; Child

心-面-皮肤综合征（cardiofaciocutaneous syndrome, CFCS）是一种罕见的常染色体显性遗传病，与努南综合征、Costello 综合征一起归类为“肾素血管紧张素系统（renin-angiotendin system, RAS）心肌病群”，由 RAS/丝裂原活化蛋白激酶通路上的 *BRAF*、*MEK1*、*MEK2* 或 *KRAS* 基因变异所引起[1]。研究表明，不同基因变异在其发病中所占的比例不同，其中 *MAP2K1*（15q22.31）与 *MAP2K2*（19p3.3）约占 25%[2-3]。目前 CFCS 患病率并不清楚。文献报道日本的发病率约为 1/810 000[4]；国内已报道 7 例[3, 5-8]，但均为功能获得变异。本例为国内首例功能缺失变异 CFCS 患儿，并进行文献复习，以提高临床医生对 CFCS 的认识。

［收稿日期］2025-02-05；［接受日期］2025-05-30
［基金项目］海南省卫生健康行业科研项目（22A200327）；三亚市高校及医疗机构专项科技计划（2021GXYL31）。
［作者简介］李翠云，女，硕士研究生，助理研究员。Email：cyunli0327@163.com。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

患儿，女，2岁2个月，因特殊面容、房间隔缺损来我院进行遗传咨询。患儿系第2胎第2产，足月剖宫产，孕期产检羊水多，超声示胎儿面部异常，未行产前基因检测。患儿出生时身长47 cm，体重2.9 kg；有呼无吸，缺氧发绀，听力筛查未通过。母乳喂养，按时按序添加辅食，食欲佳。3个月会抬头，7个月会翻身，9个月能独坐，2岁会简单行走，无语言发育。患儿父母均身体健康，否认近亲结婚及家族遗传病史。体格检查：体重12 kg，身高84 cm；特殊面容，招风耳、双侧耳廓畸形伴赘生物、眼距宽、眼裂小、面中部凹陷、左侧面部肌肉层断裂、小下颌。心脏彩超示房间隔缺损（Ⅱ）中央部位1.0 cm，左向右分流，左室射血分数为63%（正常范围：50%~70%），左室短轴缩短率32%（正常范围：30%~55%）。患儿父母自诉患儿出生后即诊断为甲状腺功能减退症，一直予以口服左甲状腺素钠片，并定期复查甲状腺功能，结果正常。患儿为多发畸形，发育迟缓，高度怀疑遗传病可能，建议行全外显子组测序检测。

本研究经我院医学伦理委员会审批（SYFYIRB2023002），且患儿监护人已签署书面知情同意书。

### 1.2 方法

提取先证者基因组DNA，构建文库，再利用Agilent SureSelect V6外显子捕获和Illumina HiSeq 2500测序平台进行高通量测序，经生物信息学分析后，根据美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics）和临床基因组资源中心（Clinical Genome Resource）发布的指南[9]对变异结果进行解读。

### 1.3 文献检索

以“*MAP2K2*”“心-面-皮肤综合征”“19p13.3”“Cardiofaciocutaneous syndrome”为检索词，检索OMIM数据库、PubMed数据库、中国知网及万方数据库截至2024年11月的相关文献。共检索到25例包含*MAP2K2*基因在内的染色体19p远端微缺失的患者[2, 10-15]，并对已报道病例的临床资料进行分析总结。

## 2 结果

### 2.1 全外显子组测序结果

患儿19号染色体检测到杂合缺失［hg19，（chr19：3770418-4818389）］，缺失片段为19p13.3，大小约1 040 kb，见图1。该缺失区域包含32个蛋白编码基因，其中*MAP2K2*基因单倍型剂量不足致病性明确，Decipher数据库及文献已报道多例19p13.3缺失患者[10-12]，临床表现为特殊面容、发育迟缓、心脏异常、多发畸形等。根据指南[9]，总评分为1A（0分）+2H（0.15分）+3B（0.45分）+4H（0.45分）=1.05分（总分≥0.99为致病），评级为致病性变异。

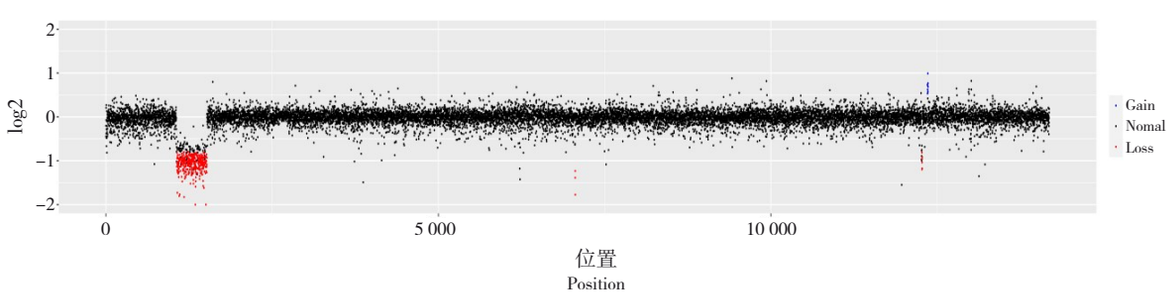



**图1 患儿基因检测结果图** 横坐标为19号染色体的坐标位置，黑点表示正常拷贝数，红点表示此区域存在缺失，蓝点表示此位置存在重复。纵坐标log2比值是通过量化测序深度的变化来推断拷贝数变异。若log2比值为1，表示目标区域的测序深度是参考区域的2倍，即存在一个拷贝数增加；若log2比值为-1，表示目标区域的测序深度是参考区域的一半，即存在一个拷贝数减少。Gain表示拷贝数增加，即重复；Nomal表示拷贝数正常；Loss表示拷贝数减少，即缺失。

### 2.2 临床诊疗及随访

患儿于2岁7个月行房间隔缺损修补术，术后正常。随访至患儿5岁8个月，语言发育迟缓，只会说“爸爸、妈妈”或单个字，能听懂指令。可独立行走，但上下楼梯欠佳，食欲可，在幼儿园就读。

### 2.3 26 例 19p13.3 微缺失导致 CFCS 患者总结

检索到的 25 例 19p13.3 微缺失患者中，诊断年龄从新生儿至 23 岁；缺失片段大小为 0.06~1.93 Mb，且缺失区域包含多个基因，但 26 例患者（含本例）均有 1 个共同的 12 kb 重叠区域，均包含 *MAP2K2* 基因。头面部异常占 100%（26/26），其中大头畸形占 85%（22/26），眉毛稀疏占 60%（9/15），下斜眼睑占 59%（13/22），鼻梁宽/平坦占 64%（14/22），耳朵异常占 78%（18/23），高前额占 59%（13/22）。先天性心脏异常占 69%（18/26），其中房间隔缺损及室间隔缺损占 44%（7/16）。皮肤/毛发异常占 86%（12/14），其中毛发稀疏占 58%（7/12）。神经系统异常占 96%（25/26），其中语言发育迟缓占 80%（16/20），智力落后占 95%（21/22），肌张力减退占 75%（18/24），行为异常占 44%（4/9），无癫痫。眼异常占 67%（6/9）。胃肠道疾病占 71%（17/24），其中喂养、进食困难占 46%（11/24），胃食管反流占 47%（9/19）。见表 1。

表 1　26 例 19p13.3 微缺失导致 CFCS 患者的临床特点比较

| 项目 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 文献 | [11] | [15] | [14] | [13] | [13] | [13] | [12] | [12] | [12] | [12] | [12] | [12] | [12] | [18] | [18] | [18] | [18] | [18] | [18] | [18] | [18] | [18] | [18] | [10] | [2] | 本例 |
| 诊断年龄 (岁) | 4 | 2 | 17 | 23 | 2 | 6 | 10 | 5 | 3 | 4 | 6 | 1/6 | 5 | 7 | 9 | 10 | 5 | 3 | 新生儿 | 10 | 6 | 1.6 | 5 | 1.25 | 新生儿 | 2 |
| 缺失 (Mb) | 1.93 | 1.25 | 0.17 | 1.00 | 0.88 | 0.79 | 1.60 | 1.82 | 0.34 | 0.06 | 1.02 | 1.05 | 0.80 | 1.55 | 0.31 | 1.49 | 0.59 | 0.89 | 1.70 | 1.04 | 0.15 | 1.15 | 0.78 | 1.28 | 1.27 | 1.04 |
| 羊水多 | / | 有 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | 有 | 有 | 有 |
| 身材矮小 | / | / | 无 | 有 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | 有 | 无 | 有 | 有 | 无 | / | / | / | / | / | 有 | 无 | 有 |
| 头面部异常 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 |
| 大头畸形 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 | 有 | 无 | 无 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 |
| 眉毛稀疏 | 有 | 无 | 有 | / | 无 | 无 | 无 | 无 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | 有 | 有 | 有 |
| 下斜眼睑 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 有 | 无 | 有 | 无 | 有 | 无 | 无 | 有 | 无 | 有 | / | 无 | / | / | / | 有 | 有 | 无 |
| 鼻梁宽/平坦 | 有 | / | 无 | 无 | 无 | 有 | 无 | 无 | 有 | 无 | 无 | 有 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | / | / | / | 有 | 有 | 有 | 有 |
| 耳朵异常 | 有 | 有 | 无 | 无 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | / | 无 | / | / | 有 | 有 | 有 | 有 |
| 高前额 | 无 | 有 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | / | 无 | 无 | / | 有 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | / | / | 有 | 有 | 有 | 有 |
| 先天性心脏异常 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 | 无 | 有 | 有 | 有 | 无 | 无 | 无 | 有 | 无 | 有 | 有 | 有 | 无 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 |
| 房室间隔缺损 | 无 | 无 | 无 | 无 | 有 | 有 | 有 | 无 | 无 | 有 | 有 | 无 | 无 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | 有 | 无 | 有 |
| 其他 | ① | ② | ③ | / | / | / | / | / | / | / | / | ① | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | ④ | / | / |
| 皮肤/毛发异常 | 有 | 有 | 无 | 有 | / | / | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | 有 | 有 | 有 |
| 毛发稀疏 | 有 | / | 无 | / | / | / | 有 | 无 | 有 | 无 | 无 | 有 | 无 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | 有 | 有 | 有 |
| 神经系统异常 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 |
| 语言发育迟缓 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 | 无 | 无 | / | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | / | / | / | 有 | / | / | 有 |
| 智力落后 | 有 | 有 | 无 | 有 | / | / | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | / | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | / | 有 |
| 肌张力减退 | 有 | 有 | / | 无 | 有 | 无 | 无 | 有 | 有 | 有 | 无 | 无 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | / | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 |
| 行为异常 | / | / | 自残 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | 胆怯 | 无 | 无 | 无 | 无 | / | 有 | 有 | / | / | / | / | 无 |
| 眼异常 | / | / | / | 有 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | 有 | 有 | 有 | 有 | / | 有 | 无 | / | / | / | 无 | / | 无 |
| 胃肠道疾病 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 无 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 | / | / | 有 | 有 | 有 | 无 |
| 喂养、进食困难 | 有 | 有 | 无 | 无 | 无 | 无 | 有 | 有 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 有 | 无 | 有 | 有 | 无 | 有 | 无 | / | / | 有 | 有 | 有 | 无 |
| 胃食管反流 | 有 | / | 无 | 无 | 有 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 有 | 有 | 有 | / | / | 有 | / | 有 | 有 | / | / | / | 有 | 无 | 无 | 无 |
| 其他 | 无 | ⑤ | 无 | ⑥ | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | ⑦ | 无 |

注：/示未提及。①示法洛四联症；②示动脉导管未闭；③示主动脉根部扩张、二尖瓣脱垂；④示四尖心瓣膜；⑤示十二指肠梗阻；⑥示胃肠道梗阻；⑦示幽门肥大性狭窄。

## 3 讨论

CFCS 主要临床症状包括特殊面容、心脏畸形、生长发育迟缓、皮肤毛发病变及神经系统异常等，其他还可能出现喂养困难、肌张力低下、听力异常等表现[2]。本例患儿 19p13.3 区域存在 1 040 kb 微缺失片段，包含 *MAP2K2* 基因。目前文献报道的病例大多数为 *MAP2K1*、*MAP2K2*、*BRAF* 基因变

异导致的CFCS患儿，相关基因变异以功能获得方式影响功能[5]，而本研究是国内首例报道的以*MAP2K2*功能缺失方式影响蛋白功能从而导致CFCS的病例。

本例患儿的表型与文献报道的基因变异导致的CFCS患者有相似之处，均表现为心脏异常、特殊面容及发育迟缓，但也存在差异。报道的26例患者中，诊断年龄从新生儿至23岁；孕期产前表型报道较少，只有4例提及孕期检查存在羊水多的情况。19p13.3缺失导致CFCS患者中语言迟缓相对多一些，达16/20（80%），且本例患儿5岁还只会单个字表达。本例患儿睑裂上斜，而文献报道的基本为眼睑下垂或正常，本例患儿特殊面容更典型。严重喂养困难是CFCS常见的表型之一[1, 16]。而本例患儿未表现喂养困难，这在19p13.3微缺失所致CFCS病例中也不常见，占11/24（45%），但是当将胃食管反流及胃肠道梗阻等情况纳入统计时，存在胃肠道问题的患者占71%（17/24），故胃肠道问题被认为是19p13.3微缺失所致CFCS患者的常见表型之一。40%~50%的CFCS患者有癫痫症状，大多数患者在婴儿或幼儿期开始发作，少数于儿童期发作[5]，而本例患儿无癫痫发作，文献报道的19p13.3微缺失所致CFCS病例中也未见报道。皮肤多发痣也是CFCS常见的临床特征之一[5]。本例患儿目前未见色素痣，且文献报道的19p13.3微缺失所致CFCS病例中也未见报道。既往研究发现，RAS/MAPK通路相关基因与焦虑、注意力缺陷、孤独症等行为异常可能存在关联[17]，而在19p13.3微缺失所致CFCS病例中少见，25例中仅有4例出现。本研究报道的是国内首例功能缺失型CFCS患儿，主要表现为生长发育迟缓，尤其是语言发育迟缓、特殊面容、心脏异常，但未见胃肠道、癫痫、多发痣等其他异常，由于目前本例患儿年龄尚小，很多表型有待后续追踪随访。

报道的26例患者临床表型差异主要取决于其缺失片段的大小与所包含的基因。目前已报道病例中25例覆盖区域包括含*PIAS4*、*ZBTB7A*、*MAP2K2*基因在内的最短的重叠区域，这3个最短的重叠区域基因参与多种功能，包括转录、组蛋白去乙酰化和基因翻译，有文献提示这3个相邻基因是19p13.3微缺失表型发育的候选基因[18]。其中，*ZBTB7A*基因是参与脂肪形成的POK家族的转录抑制因子，可能在神经元发育中起重要作用。因此，认为*ZBTB7A*基因缺失可能导致发育障碍[19]。*MAP2K2*基因的显性功能获得变异导致CFCS，*MAP2K2*基因的单倍体不足被认为是CFCS患者RAS信号通路的新模型[12]。最后，*PIAS4*基因编码一个环指蛋白，该蛋白与雄激素受体相互作用；*PIAS4*基因也是一种参与泛素信号通路的E3连接酶，其参与大头畸形/小头畸形的具体机制尚不清楚[18]，但从斑马鱼到哺乳动物，*PIAS4*基因高度保守，有假说认为是骨形态发生蛋白信号通路的破坏，因为*PIAS4*基因的RING（really interesting new gene）结构域参与了其抑制[20]。所以，缺失区域的其他基因也可能对表型产生致病作用，但很难确定它们的具体参与程度以及基因型–表型的相关性，这也可能是这些病例存在表型差异的原因。

CFCS为复杂的多系统病变，预后不良，故临床医生应该加强对这种罕见病的认识，丰富临床上对这类患儿的诊治经验，以提高患儿的生存质量，同时减轻家庭负担。积极开展优生优育相关知识的宣教与科普，加强出生缺陷防控力度，以降低CFCS发生率。目前，临床上针对CFCS尚无特效的治疗方法及药物，只能针对相应的临床症状进行早期诊断与干预，以及持续的、长期的和多学科的随访及综合护理。对于危及生命的急重症，如心脏疾病、胃肠道疾病、癫痫等，需要及时就医，尽快完善相关检查，制订个体化治疗方案；对于生长发育迟缓等其他系统慢性病，需定期监测疾病的发生发展，长期专科随诊。针对智力发育落后、认知行为及肌张力减退等神经系统异常，应及时给予干预与康复治疗，以便尽可能地改善相关症状。

综上所述，临床医生应对CFCS加强认识，当患儿因不明原因出现上述特异性临床症状时，应及时完善遗传学相关检查，辅助临床明确诊断，以便及早进行干预和治疗，降低再发风险。对于有再生育需求的家长，应积极开展产前遗传咨询及基因检测，以便更好地指导优生优育。

作者贡献声明：李翠云负责数据整理、论文撰写与修改；陈丽婷负责数据整理、论文修改和校对；姚如恩、李崴和曾慧负责检测与数据分析；徐颖、于英、陈雪亭负责临床信息收集。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

## ［参　考　文　献］

[1] 陈柏谕, 陈施梦, 熊娟, 等. *BRAF* 基因突变所致心–面–皮肤综合征 1 例并文献复习[J]. 中南大学学报（医学版）, 2021, 46(4): 432-437. PMID: 33967092. PMCID: PMC10930301. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190756.

[2] Serra G, Felice S, Antona V, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome and gastrointestinal defects: report on a newborn with 19p13.3 deletion including the *MAP2K2* gene[J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1): 65. PMID: 35509048. PMCID: PMC9069788. DOI: 10.1186/s13052-022-01241-6.

[3] 张欢欢, 李牛, 郁婷婷, 等. Cardio-facio-cutaneous 综合征 2 例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(4): 286-289. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2017.04.011.

[4] Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, et al. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(5): 1083-1094. PMID: 22495831. DOI: 10.1002/ajmg.a.35292.

[5] 王清明, 陈彭亮, 彭倩, 等. 心-面-皮肤综合征 *MAP2K1* 基因新发变异一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(5): 567-569. PMID: 32335888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.05.018.

[6] 乔晓颖, 廖建湘. *KRAS* 基因新生突变（c.101C>G）致 Cardio-facio-cutaneous 综合征一例[J]. 癫痫杂志, 2019, 5(5): 406-408. DOI: 10.7507/2096-0247.20190065.

[7] 肖海, 张照婧, 吕雪, 等. 二代测序技术在 Cardio-facio-cutaneous 综合征诊断中的应用研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(8): 1074-1076. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.08.020.

[8] 郭景, 吴捷. 合并肠旋转不良的心-面-皮肤综合征国内首例报告并文献复习[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(10): 782-786. DOI: 10.19538/j.ek2022100615.

[9] 陈晓丽, 上官少方, 谢华, 等. 结构性拷贝数增加的解读标准: 来自美国医学遗传学与基因组学学会（ACMG）和临床基因组资源中心（ClinGen）的建议[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(1): 1-10. PMID: 34964957. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200220-00143.

[10] Shimojima K, Ondo Y, Matsufuji M, et al. Concurrent occurrence of an inherited 16p13.11 microduplication and a *de novo* 19p13.3 microdeletion involving *MAP2K2* in a patient with developmental delay, distinctive facial features, and lambdoid synostosis[J]. Eur J Med Genet, 2016, 59(11): 559-563. PMID: 27751966. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.10.006.

[11] Al-Kateb H, Hahn A, Gastier-Foster JM, et al. Molecular characterization of a novel, *de novo*, cryptic interstitial deletion on 19p13.3 in a child with a cutis aplasia and multiple congenital anomalies[J]. Am J Med Genet A, 2010, 152A(12): 3148-3153. PMID: 21108400. DOI: 10.1002/ajmg.a.33738.

[12] Nowaczyk MJ, Thompson BA, Zeesman S, et al. Deletion of *MAP2K2/MEK2*: a novel mechanism for a RASopathy?[J]. Clin Genet, 2014, 85(2): 138-146. PMID: 23379592. PMCID: PMC4480871. DOI: 10.1111/cge.12116.

[13] Risheg H, Pasion R, Sacharow S, et al. Clinical comparison of overlapping deletions of 19p13.3[J]. Am J Med Genet A, 2013, 161A(5): 1110-1116. PMID: 23610052. DOI: 10.1002/ajmg.a.35923.

[14] de Smith AJ, van Haelst MM, Ellis RJ, et al. Chromosome 19p13.3 deletion in a patient with macrocephaly, obesity, mental retardation, and behavior problems[J]. Am J Med Genet A, 2011, 155A(5): 1192-1195. PMID: 21465662. DOI: 10.1002/ajmg.a.33986.

[15] Siggberg L, Olsén P, Näntö-Salonen K, et al. 19p13.3 aberrations are associated with dysmorphic features and deviant psychomotor development[J]. Cytogenet Genome Res, 2011, 132(1/2): 8-15. PMID: 20938164. DOI: 10.1159/000320920.

[16] Feng B, Li X, Zhang Q, et al. Molecular and phenotypic spectrum of cardio-facio-cutaneous syndrome in Chinese patients [J]. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1): 284. PMID: 37697378. PMCID: PMC10496309. DOI: 10.1186/s13023-023-02878-0.

[17] Bizaoui V, Gage J, Brar R, et al. RASopathies are associated with a distinct personality profile[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2018, 177(4): 434-446. PMID: 29659143. PMCID: PMC6039190. DOI: 10.1002/ajmg.b.32632.

[18] Nevado J, Rosenfeld JA, Mena R, et al. *PIAS4* is associated with macro/microcephaly in the novel interstitial 19p13.3 microdeletion/microduplication syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(12): 1615-1626. PMID: 25853300. PMCID: PMC4795197. DOI: 10.1038/ejhg.2015.51.

[19] Ohishi A, Masunaga Y, Iijima S, et al. *De novo ZBTB7A* variant in a patient with macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions[J]. J Hum Genet, 2020, 65(2): 181-186. PMID: 31645653. DOI: 10.1038/s10038-019-0690-5.

[20] Huang N, Lee I, Marcotte EM, et al. Characterising and predicting haploinsufficiency in the human genome[J]. PLoS Genet, 2010, 6(10): e1001154. PMID: 20976243. PMCID: PMC2954820. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001154.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）