

伴有肌病风险的 Aarskog-Scott 综合征 1 例报告及文献复习

吕丽娜¹, 姚宇翔², 朱柳燕¹, 朱云霞³, 朱冰泉¹

1. 浙江大学医学院附属儿童医院儿童保健科、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 浙江 杭州 310000;

2. 杭州市拱墅区妇幼保健计划生育服务中心; 3. 杭州市妇产科医院

关键词: Aarskog-Scott 综合征; 肌病; X 连锁隐性遗传病

中图分类号: R725.9

文献标识码: B

文章编号: 1008-6579(2024)08-0924-05

doi: 10.11852/zgetbjzz2023-1341

Aarskog-Scott 综合征 (AAS) 也称面-指-生殖系统发育不良综合征, 于 1970 年首次被描述^[1], 是一种罕见的 X 连锁隐性遗传病, 发病率不超过 1/25 000^[2], 其重要特征是生长迟缓, 面部、骨骼和生殖器异常。此外, AAS 还可能合并注意缺陷多动障碍、发育迟缓、漏斗胸、牙列不齐、肌病等表现^[3]。目前只发现 *FGD1* 基因变异与 AAS 相关。本文对浙江大学医学院附属儿童医院确诊的 1 例 *FGD1* 基因变异合并 *DYSF* 基因复合杂合变异患儿的资料进行回顾性分析, 检索复习相关文献, 发现该病例为国内首例 AAS 伴高度肌病风险的病例。AAS 合并肌病发生率低且常在成年起病, 儿童期通常缺乏肌病相应的临床表现及相关的辅助检查结果。但由于本病例同时合并 *DYSF* 基因复合杂合变异, 因此该患儿有较高的肌病风险。对该病例进行全生命周期的随访不仅可以及早发现肌病早期症状, 同时也将为 AAS 患儿存在肌病受累的研究方向提供参考。本研究已通过浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会审核(2023-IRB-0327-P-01)。

1 资料和方法

1.1 病例介绍 患儿, 男性, 1 岁 4 月, 因“生长缓慢 1 年余”2023 年 8 月 7 日就诊于浙江大学医学院附属儿童医院。患儿为 36⁺₆ 周早产儿, 出生体重 2.25 kg, 出生身长 46 cm。患儿自 3 月龄起身高增长速度逐渐减慢, 从出生 -2s 逐渐下降至 -3s, 体重亦增长不足。现身长 66 cm, 体重 7.1 kg, 均低于 -3s 水平。见图 1。素来胃纳不佳, 婴儿期奶量小于同龄儿童, 目前三餐摄入仍较同龄儿童略偏少, 奶量 500 mL/d。平素体质差, 出生至今患病情况: 支气管肺炎、支气管炎、诺如病毒和新冠病毒感染各 1 次。

无吃奶呛咳、反复湿疹、食物药物过敏。患儿语言和运动发育与同龄人相似, 目前会走路, 会叫妈妈。孕期有帆状胎盘, 孕 12 周后胎儿生长速度偏慢, 孕期无创 DNA 未示异常。无出生抢救史。无重大疾病史。否认近亲结婚。否认遗传病家族史。否认肌病家族史。体格检查: 身高 66 cm (< -3s), 体重 7.1 kg (< -3s)。神志清楚, 精神反应好。特殊面容(眼距宽、睑裂下斜、耳位低、鼻梁宽、短鼻且鼻孔上翘、长人中、腭弓高)。见图 2。两侧阴囊空虚, 双侧腹股沟各可及一睾丸样质块。神经系统查体阴性, 其他无异常。辅助检查: 甲状腺功能、血气、生化均未见明显异常; 心超: 三尖瓣轻度反流; 睾丸 B 超: 双侧睾丸于腹股沟探及; 垂体 MRI: 未见异常, 透明隔腔未闭; 四肢长骨正位片: 未见异常; 脑电图: 未见明显异常; 心电图: 窦性心动过速。肌电图: 未示明显异常。17.6 月龄(纠正月龄 16.8 月)行格里菲斯评估神经认知发育, 结果显示: A 粗大运动 17.1 分; B 个人社会 17.7 分; C 听力语言 13 分; D 手眼协调 13.9 分; E 视觉表现 13.9 分, 各能区处于正常水平。2023 年 10 月 19 日在浙江大学医学院附属儿童医院行双侧睾丸下降固定术+睾丸附件切除术。

1.2 遗传学分析 患儿有生长迟缓、眼距宽、睑裂下斜、耳位低、鼻梁宽、短鼻且鼻孔上翘、长人中、腭弓高、隐睾, 为进一步明确发病原因, 经医院医学伦理审查并征得家长知情同意后对患儿及父母行基因全外显子和拷贝数变异检测。采集患儿及父母外周静脉血各 2 mL, 提取基因组 DNA 并打断, 构建基因组文库。通过探针杂交捕获全基因组外显子区域 DNA, 进行富集和高通量测序。以人类基因组 hg19 作为参考, 使用 BWM 0.7.17 (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>) 版和 Picard 生物信息学软件

作者简介: 吕丽娜(1994-), 女, 住院医师, 硕士学位, 主要研究方向为儿童保健。

通信作者: 朱冰泉, E-mail: zhubingquan@zju.edu.cn

2.5.0 版 (<https://broadinstitute.github.io/picard/>) 进行序列比对和重复标记,进行生物学分析和解释。GATK 4.0.0.0 (<https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/sections/360007407851-4-0-0-0>) 和 Samtools 1.8 (<https://sourceforge.net/projects/samtools/files/samtools/1.8/>) 用于鉴定突变位点。变异位点根据美国医学遗传学会 (ACMG) 发布的序列变异解释标准和指南进行致病性分析,对目标序列进行 PCR 后,进行 Sanger 测序验证,并经序列分析软件得到结果。

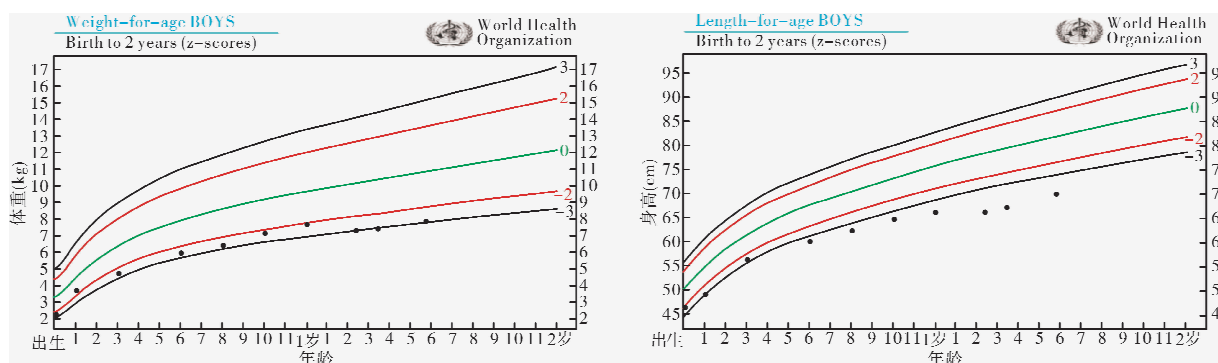


图 1 患儿出生至今身高和体重增长情况

Fig. 1 Patient's height and weight gain since birth



注:患儿特殊面容包括眼距宽、睑裂下斜、耳位低、鼻梁宽、短鼻且鼻孔上翘、长人中。

图 2 患儿特殊面容

Fig. 2 Special facial features of the child

1.3 文献复习 以“Aarskog-Scott 综合征”为关键词,在中国知网(<https://www.cnki.net/>)和万方医学网(<http://med.wanfangdata.com.cn/>)从建库至 2023 年 11 月检索。以“Aarskog-Scott syndrome [Title/Abstract]”为关键词,在 PubMed 医学数据库(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)从建库至 2023 年 11 月进行检索。对经过基因检测确诊并且有详细临床特征描述的报道予以纳入;对未进行基因检测确诊、重复的病例予以排除。

2 结果

2.1 遗传学分析结果 二代测序结果显示,患儿 *FGD1* 基因存在 1 个移码变异: c.527dup (p. Leu177Thrfs * 40); *DYSF* 存在 2 个错义突变:

tools/files/samtools/1.8/) 用于鉴定突变位点。变异位点根据美国医学遗传学会 (ACMG) 发布的序列变异解释标准和指南进行致病性分析,对目标序列进行 PCR 后,进行 Sanger 测序验证,并经序列分析软件得到结果。

c.2821G > A (p. G941S); c.3191G > A (p. R1064H)。见图 3。对患儿及其父母的目标序列进行 Sanger 测序验证,结果显示 *FGD1* 基因存在 1 个半合子变异,来源于母亲, *DYSF* 存在 2 个复合杂合突变, c.2821G > A 变异来源于母亲, c.3191G > A 变异来源于父亲。见图 4。

对中国知网、万方数据库和 PubMed 等文献数据库检索,以及人类基因突变数据库进行检索,发现 1 例 AAS 患者携带 c.527dup(p. Leu177Thrfs * 40) 变异的报道。对中国知网、万方数据库和 PubMed 等文献数据库检索,以及人类基因突变数据库进行检索,未发现 c.2821G > A (p. G941S) 变异位点报道, c.3191G > A (p. R1064H) 的报道可见 1 篇。

2.2 治疗和随访 本例患儿存在特殊面容、身材矮小、隐睾,考虑遗传性疾病可能,经高通量测序及二代测序验证,确诊为 AAS 伴 *DYSF* 基因复合杂合变异。患儿确诊后未予特殊治疗,予饮食指导、定期监测身高体重、定期监测运动发育和肌酸激酶变化,以及建议泌尿外科就诊行隐睾手术。患儿目前已完成隐睾手术。经过营养和饮食指导后,近 3 个月来身高体重增长速度较前增加,但仍处于 -3s 水平,需长期随访(每 3 个月 1 次),必要时生长激素治疗。患儿运动发育目前处于同龄平均水平,无肌力肌张力异常表现,但远期预后仍需要继续观察,需联合成人科室进行全生命周期随访。

2.3 文献复习结果 检索国内外文献资料后共发现 AAS 相关文章 73 篇,其中经基因检测确诊、详细报道的病例有 75 例。病例多见于欧美,目前国内共

报道了 6 例^[4-9]。报道的病例共记录了 50 种核苷酸变异位点,类型主要以错义突变为主,其余变异还包括剪接变异,小缺失/插入,大片段缺失和重复。见表 1。

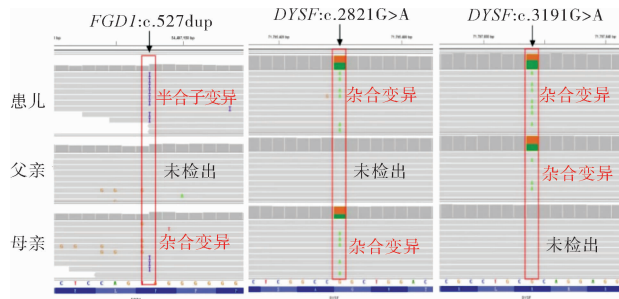


图 3 二代测序结果(IGV 示意图)

Fig. 3 Results of next-generation sequencing(IGV diagram)

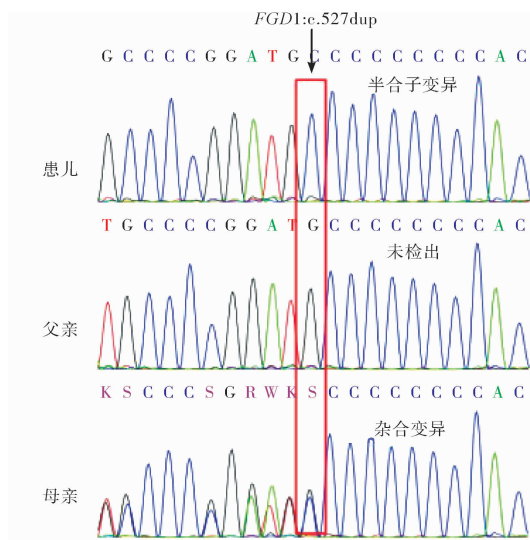


图 4 患儿及其父母 *FGD1* 基因 Sanger 测序图

Fig. 4 Sanger sequencing of *FGD1* gene in the patient and his parents

AAS 临床表型具有多样性,本文将 74 例病例(其中 1 例未具体描述临床症状)按照既往文献总结的临床标准^[3]对患病率进行分类,主要包括:1)生长迟缓/矮小(64,86%);2)特殊面容:眼距过长(68,91%)、鼻子短/鼻孔前倾(57,77%)、上睑下垂(43,58%)、长人中(42,57%)、V 型发尖(29,39%)、睑裂下斜(28,38%)、耳发育不良(24,32%)/低耳(20,27%)、前额突出(20,27%)、下嘴唇有折痕(14,19%)、中面部发育不全(13,18%)、唇腭裂(11,15%);3)骨骼发育异常:关节过伸(31,42%)、短小弯曲的小指(31,42%)、手掌宽短(29,39%)、指蹼(25,34%)、宽足(23,31%)、并指(17,23%)、内翻跖骨(14,19%)、指间关节挛缩(11,15%)等;4)生殖器

异常:披肩样阴囊(54,73%)、隐睾(36,49%);5)其他:腹股沟疝(28,38%)、发育迟缓(19,26%)、脐疝(9,12%)等。目前 AAS 尚未发现基因型和表型之间的关联。

表 1 Aarskog-Scott 综合征基因型总结

Tab. 1 Summary of the genotypes of Aarskog-Scott syndrome

类型	核苷酸变化	例数	来源
错义突变	1565G>A	2	Schwartz 等,2000 年
	1829G>A	3	Orrico 等,2010 年
	614G>T	1	Orrico 等,2004 年
	1193A>C	1	Orrico 等,2004 年
	1328G>A	1	Orrico 等,2004 年
	c. 1223G>A	1	Orrico 等,2004 年
	c. 1327G>T	1	Kaname 等,2006 年
	c. 2221G>T	1	Kaname 等,2006 年
	c. 1396A>G	1	Bottani 等,2007 年
	c. 1205G>A	1	Orrico 等,2004 年
	c. 1590T>A	1	Orrico 等,2004 年
	c. 1673C>G	1	Orrico 等,2004 年
	c. 1966C>T	3	Orrico 等,2004 年
	c. 2242A>G	1	Orrico 等,2004 年
	c. 175C>T	2	Pillozzi-Edmonds 等,2011 年
	c. 1341G>A	5	Al-Semari 等,2013 年
	c. 1468C>T	1	Völter 等,2014 年
	c. 1340G>A	1	Niida 等,2014 年
	c. 1138G>T	1	Pérez-Coria 等,2015 年
	c. 1990C>T	2	Pérez-Coria 等,2015 年
剪接变异	c. 2761C>T	1	Griffin 等,2016 年
	c. 1270 A>G	3	Ge 等,2015 年;Ge 等,2017 年;Zhu 等,2022 年
	c. 1828C>T	2	Pavone 等,2020 年
	c. 1906C>T	1	王冉等,2021 年
	c. 1935+3A>C	1	Orrico 等,2004 年
	c. 482-2A>G	1	Altincik 等,2013 年
	c. 1340+2T>A	1	Parlity 等,2016 年
	c. 1192-1G>A	2	Bae 等,2020 年
	c. 2015 + 1G>A	2	Liang 等,2022 年
	c. 1340 + 1G>T	1	黄雪娇等,2023 年
大缺失	Incl. ex. 9-12	1	Schwartz 等,2000 年
	944-975del32	1	Orrico 等,2004 年
	entire gene	1	Bedoyan 等,2009 年
小缺失	982delC	1	Orrico 等,2004 年
	1316-1319del AGCT	1	Orrico 等,2004 年
	2530delG	1	Orrico 等,2004 年
	c. 2192delA	3	Shalev 等,2012 年
	806delC	1	Orrico 等,2004 年
	1620delC	1	Orrico 等,2004 年
	2020_2022 del GAG	1	Orrico 等,2004 年
	c. 2016-35delA	3	Aten 等,2013 年
	c. 53delC	2	Hamzeh 等,2017 年
	c. 500delA	1	Jia 等,2021 年
小插入	528insC	2	Orrico 等,2004 年
	c. 944dupC	2	Orrico 等,2010 年
	c. 2266dup	2	AllanBayat 等,2022 年
	c. 527dup	1	AllanBayat 等,2022 年
重复	c. 269_270dup	3	IrenaKessel 等,2021 年
	具体不详	1	Ronce 等,2012 年

3 讨 论

Aarskog-Scott 综合征是一种罕见的疾病,通过 *FGD1* 基因突变以 X 连锁隐性的方式传播给下一代^[10]。AAS 临床症状复杂多变,根据既往文献提示,其最主要临床特征包括矮小/生长迟缓、眼距过长、鼻子短/鼻孔前倾、上睑下垂、长人中、披肩样阴囊、隐睾、短指/手指宽和关节过度活动。本例患儿临床症状中的 5 项(生长迟缓、眼距宽、短鼻且鼻孔上翘、长人中、隐睾)符合 AAS 综合征的主要临床特征。

FGD1 基因位于 Xp11.21 位点,由 18 个外显子组成,编码的产物包含 DH 结构域(Dbl homology domain, Dbl 同源结构域)和 PH 结构域(pleckstrin homology domain, 普列克底物蛋白同源结构域)^[11]。*FGD1* 蛋白是一种鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF),通过将 GDP 交换为 GTP 来激活 Rho 细胞分裂控制蛋白 42(Cdc42),而被激活的 Cdc42 则会参与细胞骨架和组织构成、生长调节和正常胚胎发育^[12-14]。*FGD1* 基因突变会导致 Cdc42 信号传导阻断,进而影响骨骼和全身多种组织的发育,最终导致 AAS 多样化的临床表现。

生长迟缓是本病常见的就诊原因,生长激素激发试验在 AAS 综合征患儿中多反应正常。AAS 患者会表现为青春期延迟,通常具有生育能力,但近期有研究报道了 1 例 AAS 患者合并性腺功能减退可能导致不孕的病例^[5]。目前关于生长激素治疗 AAS 的报道有限,国外一项研究对 21 例患者进行生长激素治疗,结果显示治疗 1 年后,13 例患者的中位身高标准差分数(SDS)从 -2.8 改善到 -2.3,治疗 3 年后,7 名患者的 SDS 显著改善至 -1.8,且未发现不良事件。这项研究治疗开始时的中位年龄为 8.3 岁,生长激素的中位剂量为 0.22mg/(kg·周),中位频率为每周 6(4~7)次^[15]。有限报道提示 AAS 患儿使用生长激素治疗的年龄跨度为 5~14.1 岁,故本病例需定期随访身高体重,必要时使用生长激素治疗,以达到改善终身高的目的。

此外,少数文献报道 AAS 患者存在肌病风险。例如,Al-Semari 等^[16]曾在一个 AAS 伴发远端关节病的家族中,对 2 名无肌病症状的儿童行肌电图显示潜在肌病,进一步肌肉活检发现线粒体肌下染色增加,提示可能在线粒体肌病^[16]。该家族的 *FGD1* 基因变异为外显子 6 无义突变(c.1341 G>A)。另外,近期还有研究在 2 个 AAS 的丹麦家庭中发现肌病患者^[17]。第一个病例为反复肌肉和关

节疼痛合并 AAS 特征的 57 岁男性,基因检测提示 *FGD1* 基因变异(c.2266dup)和含磷脂酶结构域的蛋白 2 基因(PNPLA2)杂合变异(c.798del),肌肉活检提示线粒体耗竭和线粒体 DNA(mtDNA)缺失。第二例病人为第一例的侄子,目前 38 岁,有 AAS 特征并且年轻时参加体育活动困难,基因结果提示 *FGD1* 基因变异(c.2266dup),肌肉活检提示线粒体相对耗竭,未见 mtDNA 缺失。第 3 例为另一个无关家庭的 47 岁男性,无任何肌病临床表现,基因检测提示 *FGD1* 变异(c.527dup),肌肉活检提示 1 型纤维的患病率较高,细胞色素氧化酶(COX)阴性纤维很少。以上病例都提示 *FGD1* 基因变异的 AAS 患者需要考虑合并肌病的可能。AAS 患者并发肌病的原因可能是年龄增长导致肌肉的线粒体累积损伤达到阈值,从而引起相应的症状。目前文献报道的 AAS 合并肌病症状的患者均为成人,发病较晚,提示 AAS 患者伴肌病起病隐匿,容易漏诊,因此需要提高对 AAS 患者肌病风险的关注。

本例患者发现的 *FGD1* 的 c.527dup(p. Leu177Thrfs*40)突变是半合子,母亲携带基因但是无相应临床表现,家族中无 AAS 患者,疾病代际遗传符合 AAS 的 X 连锁隐性遗传模式。目前仅在上述丹麦家族中发现 1 例^[17]与本文中的 *FGD1* 变异位点相同的报道,该病例目前无肌病临床症状,但是肌肉活检发现病理性变化,这提示本报道中的患儿也存在肌病风险。

另外,本文报道的病例还发现了 2 个 *DYSF* 基因复合杂合突变(c.2821G>A, c.3191G>A),该基因编码 Ca²⁺依赖性磷脂结合蛋白 dysferlin,属于 ferlin 家族,与肌膜再生和修复有关。*DYSF* 基因变异同样也会引起一组表型异质性肌病,表型谱包括 Miyoshi 肌营养不良症 1 型、肢带肌营养不良、无症状性高 CK 血症和胫骨前部发病的远端肌病,通常在成年期发病,病程渐进^[18]。印度的一项研究发现,*DYSF* 基因的 c.3191G>A 位点是该研究中最常见的突变位点,而 c.2821G>A 位点变异目前尚未见报道^[19]。因此,*DYSF* 基因复合杂合变异也可能导致本病例肌病风险。

AAS 合并肌病的发生率低,且肌病起病隐匿,肌肉的线粒体累积损伤达到阈值才可能出现相关症状及辅检结果异常,因此 AAS 合并肌病的患者在儿童期通常无心肌酶谱或肌电图的改变,直至成年才开始出现肌病相关症状(如乏力、运动困难、肌肉酸痛、呼吸困难等),而这些临床症状为非特异性且随着年龄增加逐渐加重,因此极易漏诊。本病例目前

发育评估提示运动发育处于平均水平,现无肌病相关的临床症状,并且生化结果及心电图结果均未示明显异常。患儿肌肉活检的结局对目前治疗无改善意义,因此并未予完善肌肉活检。但该 AAS 患儿为 *FGD1* 基因变异合并 *DYSF* 复合杂合变异,具有很高的成年期肌病风险,因此联合成人科对该病例进行全生命周期的随访,高度关注其肌病早期症状至关重要。

综上, AAS 临床症状多变且不可预测,与 Noonan 综合征、SHORT 综合征、Robinow 综合征等均有重叠症状^[20]。临床医生通过特殊面容、指/趾畸形、矮小/生长迟缓、生殖器异常这些主要症状进行初步鉴别后,仍需进一步基因检测明确诊断。AAS 症状的多器官受累依赖多学科联合整治,而 AAS 的预防则可通过对患者提供遗传咨询服务以及利用产前诊断技术等方式来降低代际传递的风险。本例患儿是国内首例插入变异的病例,丰富了 AAS 变异类型,为 AAS 的临床诊断提供依据。同时本例患儿为 *FGD1* 基因变异合并 *DYSF* 基因复合杂合变异,是国内首例 AAS 伴高度肌病风险的病例报道,患儿的随访将为 AAS 患儿可能存在肌病受累风险提供重要的参考依据。

参考文献

- [1] Aarskog D. A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies[J]. J Pediatr, 1970,77(5):856-861.
- [2] Orrico A, Galli L, Clayton-Smith J, et al. Clinical utility gene card for: Aarskog-Scott syndrome(faciogenital dysplasia) - update 2015[J]. Eur J Hum Genet, 2015,23(4). doi: 10.1038/ejhg.2014.178.
- [3] Zanetti DV, Sousa SL, Sousa SC, et al. The prevalence of clinical features in patients with Aarskog-Scott syndrome and assessment of genotype-phenotype correlation: A systematic review[J]. Genet Res(Camb), 2021,2021:6652957.
- [4] Ge Y, Li N, Wang Z, et al. Novel variant in the *FGD1* gene causing Aarskog-Scott syndrome[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6):2623-2628.
- [5] Jia H, Ma T, Liu Z, et al. A novel frameshift mutation in the *FGD1* gene causing Aarskog-Scott syndrome patient with hypogonadism: A case report[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(5):1377-1385.
- [6] Zhu Y, Chen Q, Lin H, et al. *FGD1* Variant associated with Aarskog-Scott syndrome[J]. Front Pediatr, 2022, 10:888923.
- [7] 刘子勤,陈晓波,邱明芳. Aarskog-Scott 综合征一例报道[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020,36(3):253-256.
Liu ZQ, Chen XB, Qiu MF. A case report of Aarskog Scott syndrome[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020,36(3):253-256. (in Chinese)
- [8] 黄雪娇,黎芳,麻宏伟. Aarskog-Scott 综合征 1 例报告及文献复习[J]. 发育医学电子杂志, 2023, 11(3): 205-207.
Huang XJ, Li F, Ma HW. A case report and literature review of Aarskog Scott syndrome[J]. Journal of Developmental Medicine(Electronic Version), 2023, 11(3): 205-207. (in Chinese)
- [9] 王冉,裴晶晶,蒋新液,等. 一例 Aarskog-Scott 综合征患儿的 *FGD1* 基因变异分析[J]. 中华医学遗传杂志, 2021, 38(8): 757-760.
Wang R, Pei JJ, Jiang XY, et al. Analysis of *FGD1* gene variation in a child with Aarskog Scott syndrome[J]. Chin J Med Genet, 2021, 38(8):757-760. (in Chinese)
- [10] Volter C, Martinez R, Hagen R, et al. Aarskog-Scott syndrome: A novel mutation in the *FGD1* gene associated with severe craniofacial dysplasia[J]. Eur J Pediatr, 2014, 173(10):1373-1376.
- [11] Wu W, Jing DD, Meng ZB, et al. *FGD1* promotes tumor progression and regulates tumor immune response in osteosarcoma via inhibiting PTEN activity[J]. Theranostics, 2020,10(6):2859-2871.
- [12] Murphy NP, Binti Ahmad Mokhtar AM, Mott HR, et al. Molecular subversion of Cdc42 signalling in cancer[J]. Biochem Soc Trans, 2021,49(3):1425-1442.
- [13] Zeng YL, Guo ZY, Hu ZG, et al. *FGD1* exhibits oncogenic properties in hepatocellular carcinoma through regulating cell morphology, autophagy and mitochondrial function[J]. Biomed Pharmacother, 2020,125:110029.
- [14] Niu ZH, Li Y, Xu YJ, et al. Silencing FYVE, RhoGEF, and PH domain containing 1(*FGD1*) suppresses melanoma progression by inhibiting PI3K/AKT signaling pathway[J]. Bioengineered, 2021,12(2):12193-12205.
- [15] Darendeliler F, Larsson P, Neyzi O, et al. Growth hormone treatment in Aarskog syndrome: Analysis of the KIGS(Pharmacia International Growth Database) data[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003,16(8):1137-1142.
- [16] Al-Semari A, Wakil SM, Al-Muhaizea MA, et al. Novel *FGD1* mutation underlying Aarskog-Scott syndrome with myopathy and distal arthropathy[J]. Clin Dysmorphol, 2013,22(1):13-17.
- [17] Bayat A, Krett B, Duno M, et al. Novel truncating variants in *FGD1* detected in two Danish families with Aarskog-Scott syndrome and myopathic features[J]. Am J Med Genet A, 2022,188(7):2251-2257.
- [18] Park J, Moon YJ, Kim DS. Miyoshi muscular dystrophy type 1 with mutated *DYSF* gene misdiagnosed as Becker muscular dystrophy: A case report and literature review[J]. Genes(Basel), 2023,14(1):200.
- [19] Nashi S, Polavarapu K, Bardhan M, et al. Genotype-phenotype correlation and natural history study of dysferlinopathy: A single-centre experience from India[J]. Neurogenetics, 2023,24(1):43-53.
- [20] Bae GY, Kim MS, Kim JY, et al. The first Korean family with Aarskog-Scott syndrome harboring a novel mutation in *FGD1* diagnosed via targeted gene panel sequencing[J]. Ann Clin Lab Sci, 2020,50(5):691-698.

收稿日期:2023-12-21 修回日期:2024-01-26 本文编辑:王悦