

·研究快讯·

NSD2基因突变致Rauch-Steindl综合征1例及生长激素治疗随访

曾群¹, 黄思琪², 欧辉², 李晓娟³, 梁立阳²

(1. 深圳市宝安区妇幼保健院儿科内分泌, 广东深圳 518000; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院儿童医学中心, 广东广州 510289; 3. 中山大学孙逸仙纪念医院细胞分子诊断中心, 广东广州 510289)

摘要:【目的】分析1例NSD2基因突变所致Rauch-Steindl综合征(RAUST)患儿的临床特征、生长激素治疗效果及随访情况,提升儿科医生对该病的认识。【方法】总结2017年4月中山大学孙逸仙纪念医院儿童内分泌专科收治的1例NSD2基因突变所致RAUST综合征患儿的临床特征、基因检测结果、生长激素治疗效果及随访情况并与国内外相关文献对比分析。【结果】患儿,男,初诊年龄2.9岁,孕36周早产,出生体质量1.7 kg,身高42.0 cm。其临床表现包括宫内生长发育迟缓、语言和运动发育迟缓、极端矮小(82.0 cm, -3.7 SD)、消瘦及特殊面容(三角脸、窄下颌、前额突出、拱形眉、眉毛稀疏、前发际线高、牙列拥挤),伴双侧隐睾。骨龄落后1.4年。染色体核型分析及染色体微阵列结果正常。于3.8岁开始GH治疗,治疗期间年生长速率为4.9~6.6 cm/年。至8.0岁停药时,患儿身高113.7 cm(-3.0 SD),停药后生长速率有所下降。2024年7月全外显子基因检测发现NSD2基因移码变异c.4028del(p.Pro1343Glnfs*49),经父母外周血一代验证,为新发致病性变异。【结论】:本研究报道了1例NSD2突变所致RAUST综合征的临床特征,并探讨了GH长期治疗的疗效。本研究有助于加深对这一罕见综合征的认识,进一步优化其诊疗策略。

关键词: Rauch-Steindl综合征;矮小症;NSD2基因;生长激素治疗;发育迟缓

中图分类号:R758.2

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2025)04-0714-07

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0419

Rauch-Steindl Syndrome Caused by NSD2 Mutation: A Case Report and Follow-up of Growth Hormone Therapy

ZENG Qun¹, HUANG Siqi², OU Hui², LI Xiaojuan³, LIANG Liyang²

(1. Department of Pediatric Endocrinology, Maternal and Child Health Hospital of Bao'an District, Shenzhen 518000, China; 2. Children's Medical Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510289, China; 3. Center for Cellular and Molecular Diagnosis, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510289, China)

Correspondence to: LIANG Liyang; E-mail: liangliy@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To analyze the clinical characteristics, efficacy of growth hormone (GH) therapy, and follow-up of a child with Rauch-Steindl syndrome (RAUST) caused by NSD2 gene mutation, aiming to enhance pediatricians' understanding of this disorder.【Methods】We summarized the clinical features, gene test results, outcomes of GH therapy, and follow-up data of a child with RAUST syndrome caused by NSD2 mutation admitted to the Pediatric Endocrinology Department of Sun Yat-sen Memorial Hospital in April 2017, and then conducted a comparative analysis with relevant literature.【Results】The 2.9-year-old boy at initial visit was born prematurely at 36 weeks of gestation, with

收稿日期:2025-03-04

录用日期:2025-06-10

基金项目:广州市校(院)联合资助(登峰医院)基础研究项目(202201020298)

作者简介:曾群,第一作者,研究方向:儿童内分泌及遗传代谢性疾病,E-mail:382454790@qq.com;梁立阳,通信作者,主任医师,E-mail:liangliy@mail.sysu.edu.cn

a birth weight of 1.7 kg and a body length of 42.0 cm. Clinical manifestations included intrauterine growth retardation, delayed language and motor development, extreme short stature (82.0 cm, -3.7 SD), emaciation, and distinctive facial features (triangular face, narrow jaw, prominent forehead, arched eyebrows, sparse eyebrows, high anterior hairline, crowded dentition), accompanied by bilateral cryptorchidism. Bone age was delayed by 1.4 years. Karyotyping and chromosomal microarray analysis were normal. GH therapy initiated at 3.8 years old yielded annual growth rates of 4.9 - 6.6 cm/year. When the treatment was discontinued at the age of 8.0, the boy's height was 113.7 cm (-3.0 SD), with subsequent decline in growth velocity. Whole exome sequencing in July 2024 identified a frameshift variant c.4028del (p. Pro1343Glnfs*49) in *NSD2*, which was confirmed as de novo pathogenic variation by parental Sanger sequencing. [Conclusions] This study reports the clinical features of RAUST syndrome caused by *NSD2* mutation and explores the long-term efficacy of GH therapy. The findings contribute to a better understanding of this rare syndrome and further optimize its diagnosis and management.

Key words: Rauch-Steindl syndrome; short stature; *NSD2* gene; growth hormone therapy; delayed development

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2025, 46(4): 714-720]

Rauch-Steindl综合征(RAUST, OMIM 619695)是一种由位于染色体4p16.3上核受体结合SET域蛋白2(nuclear receptor-binding SET domain protein 2, *NSD2*)基因突变引起常染色体显性遗传疾病,发病率不详,2001年由Rauch等首次报道^[1],至今中外共报道33例。*NSD2*位于WHS关键基因区(WHS critical region, WHSC),也被称为WHS候选基因1(Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1, WHSC1),与多种生物学过程如基因表达调控、胚胎和神经系统发育等密切相关。该基因突变引发的RAUST综合征表现为产前和出生后生长迟缓、特征性面容异常、发育迟缓和轻度智力障碍等临床特征。且被认为是Wolf-Hirschhorn综合征(Wolf-Hirschhorn syndrome, WHS)的轻度形式,后者是由4p16.3区域多个基因杂合缺失所致,还存在听力问题、心脏畸形、癫痫和骨骼异常等严重表型,且其临床表现与4p缺失的大小相关。近期一项研究表明,*NSD2*功能丧失变异导致相对轻微的临床表型与WHS表型部分重叠,为避免混淆,从而定义了一种新的疾病,即RAUST综合征^[2]。本文总结了1例因*NSD2*基因突变导致的RAUST综合征的诊治过程,并重点讨论了该患儿接受生长激素治疗的疗效,以期提高对此病的认识及为探索有效治疗措施提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2017年4月因矮身材、低体质量就诊的1例无生长追赶的极矮小于胎龄儿男童。本研究经中山大学孙逸仙纪念医院医学伦理委员会审核批准(SYSKY-2025-152-01),为回顾性研究,患者监护人知情同意。

1.2 研究方法

收集患儿的临床资料,包括:一般资料;血常规、肝肾功能、电解质、血沉、皮质醇、维生素D、肿瘤标志物、血清生长激素(growth hormone, GH)峰值(采用左旋多巴与精氨酸联合激发试验)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、甲状腺功能、空腹血糖、空腹胰岛素及糖化血红蛋白;左手腕、掌、指骨正位及全脊柱正侧位X线摄片、心脏彩超;头颅及鞍区MRI、脑电图、韦氏儿童智力测试;染色体核型分析结果(G显带法)、染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)结果、全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)结果(EDTA抗凝管抽取患儿及父母静脉血各2 mL,使用Illumina测序平台,进行WES检测)。随访、总结及分析患儿GH使用情况,并使用“Rauch-Steindl”、“*NSD2*”、“Wolf-Hirschhorn syndrome”、“Growth hormone”、“WHSC1”为关键词搜索PubMed、Embase、Web of Science、知网、万方数据库(截止时间为2024年12

月),结合既往报道文献对 RAUST 综合征进行临床特征总结分析(采用 SPSS 26.0 软件进行数据统计分析,计数资料以例数(%)表示,组间差异比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义)。

2 结果

2.1 临床特征

患儿,男,2.9岁时因“发现生长发育落后1年余。”于2017年4月首次来院就诊。患儿为G1P1,36周因“胎动减少”剖宫产,出生时体质量1.7 kg ($< P3$),身长42.0 cm ($< P3$)。生后人工喂养,喂养困难。2月抬头稳,10月会坐,1岁8个月可独走,2岁时会叫“爸爸妈妈”。体质可,能进行基本交流,无长期呕吐、腹泻病史,食欲欠佳,睡眠可,大小便正常,生后身高、体质量增长明显落后于同龄儿,外院曾予康复理疗、营养神经等治疗1年(具体不详),效果欠佳。母孕中期彩超提示“胎儿偏小”。否认肿瘤及遗传病家族史。父母非近亲结婚,父亲身高:162.0 cm,母亲身高:156.0 cm,遗传靶身高:165.5 cm。

初诊时体格检查:头围:46.5 cm (-2.0 SD), Ht: 82.0 cm (-3.7 SD), Wt: 8.5 kg (< -3.0 SD), BMI: 12.6 kg/m² (< -2.0 SD)。体型瘦,身材比例匀称。三角脸,窄下颌,前额突出,拱形眉、眉毛稀疏,前发际线高,牙列拥挤。心肺腹查体无特殊,双侧隐睾,位于腹股沟区,外阴PH1。

辅助检查:三大常规未见异常,肝肾功能、电解质、血沉、皮质醇、胰岛素、血糖、糖化血红蛋白、维生素D、肿瘤标志物正常。IGF-1: 117.0 ng/mL (正常值: 51.0~303.0 ng/mL), GH 激发试验(左旋多巴联合精氨酸)峰值 30 min: 35.5 ng/mL。心脏彩超示:二尖瓣、三尖瓣、主动脉瓣、肺动脉瓣轻度反流。骨龄: 1.5岁(中华05 RUS-CHN法);脊柱正侧位片:未见异常;头颅MRI平扫+增强未见明显异常。染色体核型分析:46XY, CMA(-)。

2.2 随访及生长激素治疗情况

因家属治疗意愿强烈,患儿3.8岁(Ht: 87.8 cm, -3.9 SD)时按出生SGA,生后无生长追赶所致极端矮小,排除相关禁忌症后予GH治疗, GH 剂量为0.14~0.18 U/(kg·d),每3~4月综合体质量、生长速度(growth velocity, GV)变化及IGF-1水平

调整GH剂量。治疗后第1年GV 6.6 cm,第2年GV 6.4 cm,5.7岁(Ht: 100.6 cm, -3.4 SD)时停GH 5月(GV 2.3 cm/5m),6.1岁(Ht: 102.6 cm, -3.3 SD)时重启GH治疗,重启后第1年GV 6.3 cm,第2年GV 4.9 cm。在治疗期间,患儿7.2岁时行双侧睾丸固定下降手术。因GV不理想,8.0岁(Ht: 113.7 cm, -3.0 SD)时再次停用GH,停药后随访14个月,身高增长4.1 cm(GV约每年3.5 cm)。因GV再次下降,患儿9.2岁(Ht: 117.8 cm, -3.1 SD)时再次重启GH治疗,治疗后GV约每年5.9 cm (GV 5.4 cm/11月)(图1C),因患儿反复呼吸道感染(具体情况不详)于10.1岁(Ht: 123.2 cm, -2.8 SD)时家属自行停GH。

治疗期间定期监测生化、糖化血红蛋白、IGF-1、甲状腺功能、肝肾功能等均正常,BA稍落后于年龄(表1)。

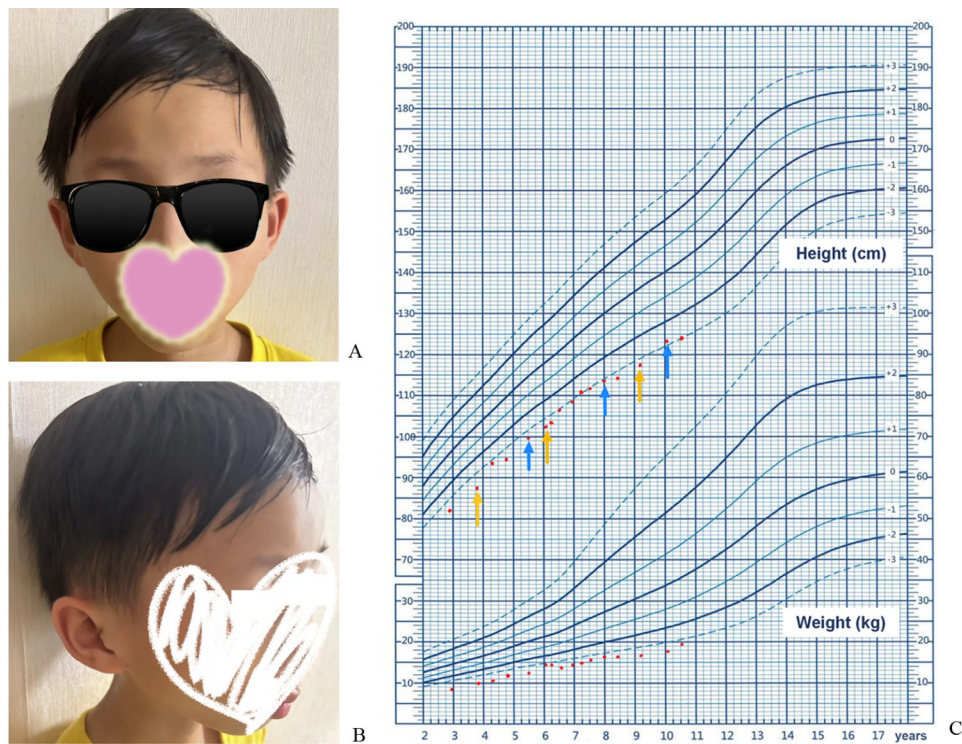
因GH治疗后身高改善欠佳,且存在特殊面容、语言运动发育落后等,经家长同意后于2024年7月行全外显子基因检测,结果提示:患儿携带4号染色体上NSD2基因的1个移码变异c.4028del(p. Pro1343Glnfs*49),经父母外周血一代验证,提示为新发杂合变异(图2)。该变异表明NSD2基因编码区22号外显子第4028位核苷酸缺失,导致蛋白质的翻译在第1343位氨基酸处由脯氨酸变为谷氨酰胺,并在随后的第49位氨基酸处终止,产生较野生型蛋白质延长的氨基酸序列。该变异在ClinVar数据库中定性为致病性,并且根据ACMG指南(2015版)也定性为致病性(PVS1+PS2+PS4),结合患儿临床表型考虑RAUST综合征诊断明确。

至2024年12月最后一次随访,患儿10.6岁, Ht: 124 cm (-3.0 SD), Wt: 19.7 kg (< -3.0 SD), 体型瘦,面容大致同前,阴茎: 3.3 cm×1.5 cm, 双侧睾丸: 3.0 mL+, 位于阴囊内, 外阴PH1(图1A、图1B)。完善相关检查:心脏彩超提示三尖瓣轻-中度反流,肺动脉瓣轻度反流;头颅MRI平扫+增强未见异常。脑电图:监测睡眠期可见双侧枕区、后颞区域多重发放局灶性中高波幅小棘慢复合波活动。韦氏儿童智力测试:总智商81。患儿可进行日常交流,对答反应可,性格温和、与同学相处融洽,学习成绩中等,日常生活中听力及视物无障碍,家属拒绝患儿行听力、视力专科评估。经过长达7年余随访,患儿仍极端矮小,体质量低下,随诊至今无癫痫发作。

2.3 文献复习

截止2024年12月,通过检索PubMed、Embase、Web of Science、知网、万方数据库,共报道33例NSD2基因突变病例^[3-12],通过中文期刊相关网站检索国内尚无有关RAUST综合征的相关报道(图3),该病的基因突变类型包括蛋白截短变异、蛋白延长变异、微缺失、剪接变异、错义突变等,已发表的最大样本队列研究提示以截短变异最常见,且具有截短变异的个体比具有错义变异的个体显著更矮^[2]。RAUST综合征患儿多因矮身材、语言运动发育迟缓就医,常见临床表现包括:语言运动发育迟缓(92.9%)、肌张力低下(81.5%)、智力障碍(79.2%)、喂养困难(70.0%)、低体质量(67.9%)、宫内生长发育迟缓(66.7%)、特殊面容(如小头、突出/宽额头、拱形眉、眉毛稀疏、小下颌等)等;少见表现有听力

异常(8.3%)、心脏畸形(3.4%),个别病例表现为自闭、焦虑、并趾畸形、肾脏发育不全。截止2024年12月共检索到4例NSD2c.4028del杂合突变病例,其临床表现与先证者有一定差异,先证者身高更矮,其中2名患儿身高大于第3百分位^[2,10-11]。在既往报道的33例RAUST综合征患者中,有1例中国RAUST综合征患儿使用GH治疗(表2)^[9],该患儿携带NSD2基因c.1577dupG(p.Asn527Lysfs*14)杂合突变,GH激发试验(胰岛素联合精氨酸)峰值为:10.02 ng/mL,IGF-1(GH治疗前):142.0 ng/mL(正常值:49.0~238.0 ng/mL),使用GH治疗前,身高增长速度为每年5.5 cm, GH剂量为0.15~0.17 U/(Kg·d),治疗后第1年GV为每年12.5 cm,使用GH 2年后随访身高波动在 P_{25} ~ P_{50} ,经过7.5年的治疗,身高从-2.3 SD增加到-0.4 SD,治疗期间无并发症。



A and B show triangular face, narrow mandible, prominent forehead, arched and sparse eyebrows, and high anterior hairline. C: The yellow arrow represents the initiation of growth hormone administration, and the blue arrow represents the discontinuation of growth hormone (formulated based on the research of the data from the survey on the physical development of children in nine provinces and cities in 2005).

图1 患儿临床表型及生长曲线图

Fig. 1 Clinical phenotypes and the growth curve chart of the child

3 讨论

Rauch-Steindl综合征(RAUST)是由NSD2基

因突变引起组蛋白甲基转移酶活性降低的罕见遗传综合征,临床表现多样且异质性大,尚无有效的治疗方法。本文患儿携带4号染色体上NSD2基因

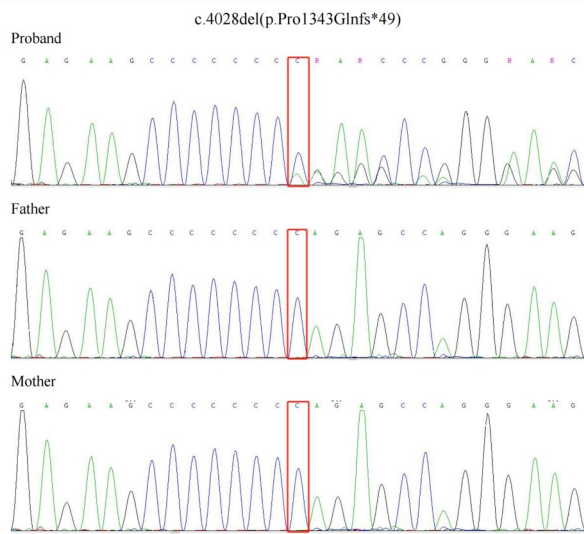
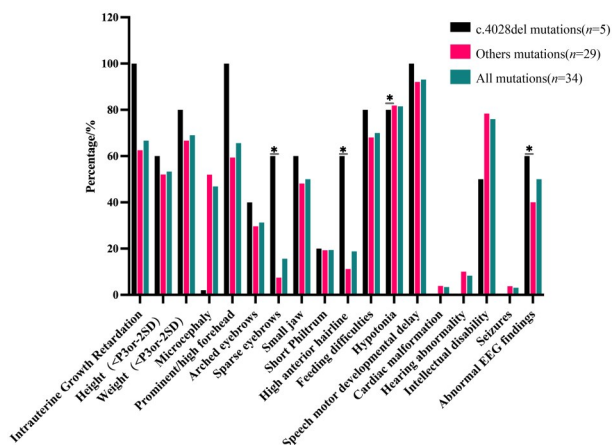


图2 患儿及其父母NSD2基因Sanger测序图

Fig. 2 NSD2 gene sequencing of the patient and his parents



* $P < 0.05$ compared with other mutations by chi-square test.

图3 34例RAUSC综合征患儿临床特征分布

Fig. 3 Percentage of clinical features in 34 children with Rauch-Steindl syndrome

的1个移码变异 c.4028del(p.Pro1343Glnfs*49), 为国内第1例RAUSC综合征中文报道, 且对生长激素治疗情况进行随访。

NSD2位于4p16, 全长1365个氨基酸, 编码一种转录调节蛋白, 属于核受体结合SET结构域家族, 其包含具有组蛋白赖氨酸甲基转移酶活性的SET结构域, 该结构域能够催化组蛋白H3在赖氨酸36(H3K36me₂)处二甲基化修饰, 在许多细胞和组织中广泛表达, 调控细胞的生长与分化^[13], 参与DNA修复维持基因组稳定性, 与发育缺陷及多种肿瘤的发生有关^[14-15]。当NSD2基因发生突变时,

组蛋白甲基转移酶活性降低, 进而引发一系列临床症状。动物模型研究表明, NSD2杂合和纯合敲除小鼠分别出现不同程度的生长发育异常, 如纯合敲除小鼠在出生后10 d内死亡且伴有房间隔缺损, 杂合敲除的小鼠能存活生育, 其NSD2蛋白水平仅为野生型小鼠的一半, 这两类小鼠均有生长发育迟缓、不同程度的颅面畸形、骨化中心出现延迟, 该研究充分证实了NSD2基因在生长发育过程中的关键作用^[16]。

本例患儿宫内生长发育迟缓、小于胎龄儿、生后身高体重持续落后、特殊面容等临床表现与既往报道病例常见临床表现相符, 随访过程中先证者持续体型消瘦, BMI波动在11.8~13.5 kg/m² (<-1 SD ~ -3 SD)。近期的基础研究提示RAUSC综合征的这一临床表现可能与脂肪组织功能异常相关。该研究发现NSD2介导的组蛋白H3K36甲基化对脂肪组织发育和功能至关重要, H3.3K36M(组蛋白H3.3的一种突变形式)通过增加H3K27me₃和靶向NSD2, 抑制脂肪生成及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)靶基因表达, 在体内影响棕色脂肪组织和肌肉发育, 还会导致胰岛素抵抗及白色脂肪组织功能受损等, 这些可能是导致RAUSC综合征患者代谢异常的潜在机制^[17]。对于RAUSC综合征患者, 后期随访需关注糖代谢、脂代谢、体脂成分分析相关指标, 助于早期发现并干预可能出现的代谢并发症, 改善预后。

目前RAUSC综合征尚无特效治疗方法。截止2024年12月全球有1例中国RAUSC综合征患儿使用生长激素的随访报道^[8], 该患儿经过7.5年的治疗, 身高从-2.3 SD增加到-0.4 SD, 治疗效果显著优于本研究中的患儿, 分析原因如下: ①突变类型的差异: 本研究患儿的c.4028del突变与已报道病例的c.1577dupG突变在对蛋白质结构和功能的影响上可能存在本质区别, 进而导致对生长激素治疗的反应不同; ②治疗时间: 本研究患儿GH治疗过程间断, 累计治疗时间明显短于已报道病例; ③遗传背景: 已报道病例的遗传学背景更为有利, 携带c.1577dupG杂合突变父亲成年身高(167 cm, -0.9 SD)相对正常, 遗传靶身高为170.0 cm, 可能存在其他促进生长的遗传因素或基因修饰作用, 而本研究患儿未显示此类优势。相同的是, 2例患儿GH治

表1 患儿接受GH治疗随访表

Table 1 Follow-up table of the child receiving GH treatment

Age/ years	Height/ cm	Height / SDS	Mass/ kg	BMI/ (kg/m ²)	BA (BA-CA)/year	BA height/ SDS	IGF-1/ [(ng/mL)/SDS]	GH/ [U/(Kg·d)]
2.9	82.0	-3.7	8.5	12.6	1.5(-1.4)	-0.2	117/0 to +1	None
4.1	89.0	-4.0	9.5	12.0	-	-	212/+2 to +3	0.18
4.3	93.8	-3.2	10.4	11.8	3.4(-0.9)	-1.6	212/+2 to +3	0.16
4.8	94.4	-3.6	12.0	13.5	4.6(-0.2)	-3.4	267/+2 to +3	0.14
5.3	97.7	-3.6	12.0	12.6	-	-	203/+1 to +2	0.17
5.7	100.6	-3.4	12.8	12.6	5.7	-3.4	465/>+3	0.17
6.3	103.5	-3.3	14.3	13.3	-	-	271/+2 to +3	0.15
6.6	106.3	-3.0	13.9	12.3	-	-	175/0 to +1	0.15
7.3	111.1	-2.8	14.9	12.0	6.9(-0.4)	-2.5	276/+1 to +2	0.17
7.6	111.7	-3.0	15.9	12.7	-	-	384/+2 to +3	0.16
9.2	117.8	-3.1	16.9	12.2	9.0(-0.2)	-3.0	134/-2 to -1	None
9.3	119.0	-3.0	17.7	12.5	-	-	181/-1 to 0	0.14

-: Not measured; SDS: standard deviation score; BA: bone age; CA: chronological age; The physical examinations and laboratory test data at the ages of 2.9 years and 9.2 years are the data before treatment.

表2 RAUST综合征患儿应用生长激素治疗的病例

Table 2 Effect of growth hormone treatment in children with Rauch-Steindl syndrome

Item	Year	Country	Gender	GH deficiency	Pre - treatment height cm/ SDS	GH/ [U/(Kg·d)]	Treatment course/ years	Post- treatment height cm/ SDS	First- year GV/ (cm/ year)	GV/ (cm/ year)	Efficacy judgment	Adverse reactions
Proband	2025	China	Male	No	87.8 cm (-3.9 SD)	0.14-0.18	4.8	124 cm (-3.0 SD)	6.6	4.9-6.6	Effective	None
Case	2020	China	Female	No	99.5 cm (-2.3 SD)	0.15-0.17	7.5	152.0 cm (-0.4 SD)	12.5	3.7-12.5	Effective	None

SDS: standard deviation score.

疗过程中均未出现不良反应。近期一项长达6年的大样本跨国前瞻性观察研究表明接受GH治疗的儿童其原发性肿瘤总体发生风险并无升高^[18],目前暂无RAUST综合征合并肿瘤的相关报道,但已有研究指出NSD2体细胞突变与多种实体肿瘤的发生紧密相关^[13],同时,GH能够通过多种途径影响细胞的增殖、分化和代谢。然而,在RAUST综合征患者中应用GH的潜在风险尚不明确,后期仍亟需大

量的临床数据,从多中心、大样本、长期随访等维度进一步深入探讨GH治疗在RAUST综合征中的安全性、有效性及其影响因素。

本研究首次以中文形式报道1例NSD2突变所致RAUST综合征患儿的诊疗过程,其临床特征典型,证实了GH治疗可部分改善身高,效果受多种因素影响。本病例为临床医生提供了宝贵的诊疗经验,期望能为RAUST综合征患儿带来更好的临床结局。

参考文献

- [1] Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, et al. First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation [J]. *Am J Med Genet*, 2001, 99(4): 338-342.
- [2] Zanon P, Steindl K, Sengupta D, et al. Loss-of-function and missense variants in NSD2 cause decreased methylation activity and are associated with a distinct developmental phenotype[J]. *Genet Med*, 2021, 23(8): 1474-1483.
- [3] Lozier ER, Konovalov FA, Kanivets IV, et al. De novo nonsense mutation in WHSC1 (NSD2) in patient with intellectual disability and dysmorphic features [J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(8): 919-922.
- [4] Boczek NJ, Lahner CA, Nguyen TM, et al. Developmental delay and failure to thrive associated with a loss-of-function variant in WHSC1 (NSD2)[J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(12): 2798-2802.
- [5] Derar N, Al-Hassnan ZN, Al-Owain M, et al. De novo truncating variants in WHSC1 recapitulate the Wolf-Hirschhorn (4p16.3 microdeletion) syndrome phenotype [J]. *Genet Med*, 2019, 21(1): 185-188.
- [6] Barrie ES, Alfaro MP, Pfau RB, et al. De novo loss-of-function variants in NSD2 (WHSC1) associate with a subset of Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2019, 5(4): a004044.
- [7] Jiang Y, Sun H, Lin Q, et al. De novo truncating variant in NSD2 gene leading to atypical Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 134.
- [8] Bernardini L, Radio FC, Acquaviva F, et al. Small 4p16.3 deletions: three additional patients and review of the literature [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(11): 2501-2508.
- [9] Hu X, Wu D, Li Y, et al. The first familial NSD2 cases with a novel variant in a Chinese father and daughter with atypical WHS facial features and a 7.5-year follow-up of growth hormone therapy[J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(1): 181.
- [10] Mcconkey H, White-Brown A, Kerkhof J, et al. Genetically unresolved case of Rauch-Steindl syndrome diagnosed by its wolf-hirschhorn associated DNA methylation epesignature [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1022683.
- [11] Nishi E, Yanagi K, Kaname T, et al. Clinical details of individuals with Rauch-Steindl syndrome due to NSD2 truncating variants [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2024, 12(2): e2396.
- [12] Yang Q, Gong D, Yi S, et al. Case report: a de novo NSD2 truncating variant in a child with Rauch-Steindl syndrome [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1064783.
- [13] 罗子寰,孙启全. 2024年肾脏移植研究大盘点:来自中国的声音[J]. *器官移植*, 2025, 16(3): 359-367.
- Luo ZH, Sun QQ. Research highlights of kidney transplantation in 2024: voice from China [J]. *Organ Transpl*, 2025, 16(3): 359-367.
- [14] Topchu I, Pangen RP, Bychkov I, et al. The role of NSD1, NSD2, and NSD3 histone methyltransferases in solid tumors [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 285.
- [15] 陈一龙,凌晓茹,于浩澎,等. 液-液相分离在细胞命运转变和疾病中的作用[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(5): 857-862.
- Chen YL, Ling XR, Yu HP, et al. Role of liquid-liquid phase separation in cell fate transition and diseases [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2023, 54(5): 857-862.
- [16] Nimura K, Ura K, Shiratori H, et al. A histone H3 lysine 36 trimethyltransferase links Nkx2-5 to Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *Nature*, 2009, 460(7252): 287-291.
- [17] Zhuang L, Jang Y, Park YK, et al. Depletion of Nsd2-mediated histone H3K36 methylation impairs adipose tissue development and function [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1796.
- [18] Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, et al. Safety outcomes during pediatric GH therapy: final results from the prospective GeNeSIS observational program [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(2): 379-389.

(编辑 孙慧兰)