

# KMT2A 基因变异所致 Wiedemann-Steiner 综合征患儿 3 例的临床特征及遗传学分析

王梦琴<sup>1,2</sup>, 张耀东<sup>2</sup>, 陈佳佳<sup>3</sup>, 张子夏<sup>1</sup>, 胡家倩<sup>1</sup>, 王曦<sup>1</sup>, 赵艺璇<sup>1</sup>,  
张英娴<sup>1</sup>, 卫海燕<sup>1</sup>, 陈永兴<sup>1</sup>

(1. 郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院内分泌遗传代谢科, 河南 郑州 450018;

2. 河南省遗传代谢性疾病重点实验室 河南省儿童神经发育工程研究中心, 河南 郑州 450018;

3. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科, 北京 100045)

**摘要:** **目的** 探讨 3 例 Wiedemann-Steiner 综合征 (Wiedemann-Steiner syndrome, WSS) 患儿的临床特征及遗传学病因, 提高对该病的认识。 **方法** 回顾性分析 2016 年 8 月至 2022 年 7 月郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科就诊的 3 例 WSS 患儿的一般资料、临床特点、生长激素激发试验等实验室检测、垂体磁共振等影像学检查结果, 予以重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗, 对先证者及家系进行遗传学检测。 **结果** 3 例 WSS 患儿中男 2 例、女 1 例, 4.8~11.3 岁, 均因身材矮小就诊, 伴智力落后、特殊面容、多毛; 病例 3 生长激素激发试验结果提示生长激素缺乏, 且伴骨龄明显落后; 3 例患儿垂体磁共振均正常, 均予 rhGH 治疗 1~5 年, 身高分别增加 0.9 SD、1 SD、2.2 SD, 其中病例 3 随访至终身高为 157.9 cm。基因检测结果示 KMT2A 基因杂合变异, 分别为 chr11: 118353970-118356519 区域存在 2.5 Kb 片段的杂合缺失、c. 11081delp. K3694Sfs \* 3、c. 5803-3T>G, 3 例基因变异均为未报道过的新变异, 最终诊断 WSS。 **结论** 对表现为生长发育迟缓、智力落后、特殊面容、多毛症等患儿需考虑 WSS, 上述发现拓宽了 KMT2A 基因的变异谱和临床表型谱。

**关键词:** Wiedemann-Steiner 综合征; 重组人生长激素; KMT2A 基因

中图分类号: R725

文献标志码: A

## Clinical features and genetic analysis of three cases of Wiedemann-Steiner syndrome with KMT2A gene variants

WANG Mengqin<sup>1,2</sup>, ZHANG Yaodong<sup>2</sup>, CHEN Jiajia<sup>3</sup>, ZHANG Zixia<sup>1</sup>, HU Jiaqian<sup>1</sup>, WANG Xi<sup>1</sup>,  
ZHAO Yixuan<sup>1</sup>, ZHANG Yingxian<sup>1</sup>, WEI Haiyan<sup>1</sup>, CHEN Yongxing<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, Henan, China;

2. Henan Key Laboratory of Children's Genetics and Metabolic Diseases, Henan Children's Neurodevelopment Engineering Research Center, Zhengzhou 450018, Henan, China;

3. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical characteristics and genetic etiology of 3 children with Wiedemann-Steiner syndrome (WSS) and to improve the understanding of the disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the general data, clinical characteristics, laboratory tests such as growth hormone stimulation test, and imaging examinations such as pituitary magnetic resonance imaging of three children with WSS who visited Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from August 2016 to July 2022. Recombinant human growth hormone (rhGH) treat-

ment was performed, and genetic testing was conducted on the proband and family. **Results** Among the 3 patients, 2 were males and 1 was female, aged 4.8 to 11.3 years. All patients were diagnosed with short stature, accompanied by intellectual disability, special facial features, and hirsutism. Growth hormone stimulation test results showed that the case 3 had growth hormone deficiency with significantly delayed bone age. All case showed normal pituitary magnetic resonance imaging, then received rhGH treatment for 1 to 5 years. The height increased by 0.9 SD, 1 SD, and 2.2 SD, respectively, with case 3 followed up to a lifetime height of 157.9 cm. Genetic testing results showed heterozygous mutations in the *KMT2A* gene. The results showed heterozygous deletions of 2.5 Kb fragments in the chr11:118353970-118356519 region, c.11081delp.K3694Sfs \* 3, and c.5803-3T>G. All three gene mutations were newly reported. The final diagnoses were WSS. **Conclusion** For children with delayed growth and development, intellectual disability, special facial features and hirsutism, WSS should be considered. This study broadens the variant spectrum and clinical phenotypic spectrum of the *KMT2A* gene.

**Key words:** Wiedemann-Steiner syndrome; Recombinant human growth hormone; *KMT2A* gene

Wiedemann-Steiner 综合征 (Wiedemann-Steiner syndrome, WSS) 是一种罕见的先天性生长发育障碍综合征,属于常染色体显性遗传疾病<sup>[1]</sup>。WSS 主要表现为生长落后、智力及运动发育迟缓、多毛、特殊面容及散在伴有其他脏器畸形或功能异常,现已明确该疾病是由编码赖氨酸甲基转移酶 2A 的 *KMT2A* 基因变异所致<sup>[2]</sup>。本研究对近 5 年来就诊于郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科 3 例 WSS 进行回顾性分析,以提高临床医生对该病的认识,为临床诊治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析 2016 年 8 月至 2022 年 7 月在郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科就诊的 3 例 WSS 患儿资料,其中男 2 例、女 1 例,4.8 岁~11.3 岁。本研究经郑州大学附属儿童医院伦理委员会的审查(2024-K-098),3 例患儿父母均签署临床研究知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料

经郑州大学附属儿童医院电子病例系统收集患儿住院及门诊病历资料,收集血尿便常规、肝肾功能、心肌酶、电解质、血糖、乙肝五项、维生素 D、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、甲状腺功能三项、皮质醇、胰岛素、甲胎蛋白、癌胚抗原及生长激素激发试验等实验室检测结果,其中病例 1 行血串联质谱及尿气相色谱质谱检测,并收集骨龄片、心脏彩超、腹部 B 超、垂体磁共振等影像学检查资料。

#### 1.2.2 基因检测

抽取 3 例患儿及其父母外周静脉血样各 2 mL

于乙二酸四乙酸抗凝管,病例 1 委托希望组医学检验实验室对提取外周血的 DNA 使用 PromethION 48 平台(美国 Oxford Nanopore 公司)行第三代测序(未进行父母 Sanger 验证);病例 2 和 3 委托上海韦翰斯生物医药科技有限公司对提取外周血的 DNA 使用 Novaseq 6000 平台(美国 Illumina 公司)进行全外显子组测序(whole exome sequencing, WES),使用 Applied Biosystem 3730XL 测序仪(美国 Applied Biosystem 公司)进行 Sanger 测序,病例 2 仅对其母亲进行 Sanger 验证,病例 3 对其父母均行 Sanger 验证。

#### 1.2.3 生物信息学分析

根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)发布的变异解读指南进行致病性分析<sup>[3]</sup>,参照单核苷酸多态性数据库(dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)、基因组聚合数据库(gnomAD, <http://www.gnomadsg.org>)、千人组基因数据库(1000Genomes, <https://browser.1000Genomes.Org>)、美国国家生物信息中心临床变异数据库(Clinvar, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、人类基因变异数据库(HGMD, <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>),三代测序比对后的结果使用 Sniffles 软件进行结构变异分析,使用 RepeatHMM 软件进行短串联重复序列分析。二代测序比对后的结果使用 SIFT、PolyPhen\_2、MutationTaster、GERP++、REVEL 生物信息学蛋白功能预测软件,筛选出对蛋白结构可能有影响的变异。

## 2 结果

### 2.1 3 例患儿临床病例资料

病例 1、2 母亲孕产史、出生史、家族史均正常,病例 3 出生时有窒息史;病 3 例患儿的出生体质量

分别为 3.3、2.6 kg;治疗前身高分别为 99.6 cm(-2.1 SD)、100.7 cm(-3.1 SD)、112.0 cm(-5.5 SD),遗传靶身高为 157.5、178.5、165.0 cm,均因身材矮小就诊。体格检查发现 3 例患儿均存在特殊面容,如浓眉、眼距宽、睫毛长、眼裂窄、眼睑下垂、塌鼻梁、薄上唇等,见图 1。3 例患儿反应均较同龄人迟钝;病例 1 出生后 4 个月因生长发育迟缓于外院就诊,2 岁余因语言发育落后,曾在我院行语言及认知等康复治疗,目前能回答简单问题,恐惧社交活

动;病例 3 既往确诊法洛四联征,2 岁时行手术治疗,现预后正常。根据 3 例患儿的实验室检测和影像学检查结果,发现病例 3 生长激素激发试验峰值降低,IGF-1 明显降低,为 23.1 ng/mL,且骨龄明显落后,余均未见异常。3 例患儿均诊断矮小症,因家长要求改善身高,给予重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗 1~5 年,3 例患儿的生长速率均有明显改善。见表 1。



图 1 病例 1(A)及病例 2(B)体貌特点

Figure 1 Physical characteristics of cases 1 (A) and 2 (B)

表 1 3 例患儿临床资料和基因检测结果

Table 1 The clinical data and genetic testing results of the 3 cases

资料	病例 1	病例 2	病例 3
性别	女	男	男
初诊年龄(骨龄)/岁	4.8(4.5)	5.5(5.0)	11.3(9.5)
出生史	正常	正常	窒息史
家族史	正常	正常	正常
既往史	4 个月时发育迟缓外院就诊未治疗,2 岁针对语言落后行康复治疗	喂养困难	生后 6 个月确诊法洛四联征,2 岁行手术治疗
初治身高/cm	99.6	100.7	112.0
初治体质量/kg	15.2	16.2	17.6
BMI	15.3	16.0	14.1
特殊面容	浓眉、睑裂小、睑裂长、眼睑下垂、眼距宽、鼻梁低平、牙列不齐、睫毛长、斜视、颈蹼、肘外翻	浓眉、睑裂小、睑裂长、眼睑下垂、眼距宽、鼻梁低平、牙列不齐、口微张、舌头突出、颈蹼	浓眉、睑裂小、睑裂长、眼睑下垂、眼距宽、鼻梁低平、睫毛长、斜视、面部多痣
毛发分布	后发际线低及背部和四肢多毛	背部和四肢多毛	后发际线低及背部和四肢多毛
骨骼形态	未见异常	手指指端粗短	未见异常
隐睾	无	无	右侧隐睾
智力发育	明显落后	稍落后	明显落后
语言发育	明显落后	正常	稍落后
运动发育	正常	正常	正常

续表

资料	病例 1	病例 2	病例 3
心理行为	社交障碍	正常	正常
生长激素峰值/ (ng/mL)	11.4	19.5	4.0
IGF-1/(ng/mL)	142.6	86.1	23.1
垂体高度/mm	约 3.6	约 4.5	约 3.0
rhGH 起始剂量/ [U/(kg·d)]	0.15	0.17	0.13
治疗疗程/年	4(期间停药 1.4 年)	1	5(期间停药 6 个月)
治疗后年龄(骨龄)/岁	8.8(8.5)	6.5(6.0)	17(14.5)
身高追赶情况	-2.1 SD 追至-1.3 SD	-3.1 SD 追至-2.1SD	-5.5 SD 追至-3.3 SD
目前身高/cm	125.9	110.6	157.9
目前年龄/岁	9.0	6.5	18.5
变异位点	chr11:118353970-118356519 存在 2.5 Kb 缺失(包括 9-10 号外显子)	c.11081del	c.5803-3T>G

## 2.2 基因检测结果

3 例患儿基因检测结果均提示存在 *KMT2A* 基因变异,将基因分析结果与 NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)提供的 *KMT2A* 基因转录本参考序列(NM\_001197104.2)进行比对,发现例 1 存在 chr11:118353970-118356519 区域 2.5 Kb 片段的杂合缺失;例 2 为 c.11081del:p.K3694Sfs \* 3;例 3 为 c.5803-3T>G。经查阅 HGMD、clinvar 等数据库至 2023 年 8 月,发现 3 个变异均未报道,在 dbSNP、gnomAD、1000Genomes 等正常人基因组数据库中未收录,根据 ACMG 指南<sup>[3]</sup>,chr11:118353970-118356519 区域存在 2.5 Kb 片段的杂合缺失,判读为可能致病(PVS1+PM2),c.11081del 判读为可能致病(PVS1+PM2),c.5803-3T>G 判读为可能致病(PM2+PM6+PP3+PP4),3 例患儿及家系测序图见图 2。

## 3 讨论

WSS 是因 *KMT2A* 基因变异引起的一种罕见的先天性发育障碍综合征,为常染色体显性遗传,有研究报道发病率为 1/100 000-1/25 000<sup>[4]</sup>。2016 年国内首次报道 2 例 WSS<sup>[5]</sup>,随着检测技术改善,WSS 的确诊人数也不断增加。国内 2018 年<sup>[6]</sup>及 2023 年<sup>[7]</sup>两篇文章共报道了 25 例 WSS,结合国外报道 137 例队列<sup>[8-9]</sup>及相关文献复习<sup>[9]</sup>,发现国内外患儿 90%以上均存在智力发育落后;60%以上出现多毛症如浓眉、长睫毛、躯干及肢体多毛;常见临床表型为具有眼距宽、鼻梁宽、上唇薄等特殊面容,肌张力低下、运动及语言发育迟缓等神经系统发育异常,眼、骨骼、心脏、泌尿生殖系统等脏器畸形,婴儿期喂养困难、反复感染及后期攻击行为、注意力缺陷、多动症等行为障碍。国内大队列研究还发现,身材矮小在国内的 WSS 病例中占比高达 90%以上,而国外的队列研究分别显示此数据为 57%和 75%。其他表型罕见报道,如头发或眉毛稀疏<sup>[10]</sup>、眼睑外 1/3 外翻<sup>[11]</sup>、大拇指宽<sup>[12]</sup>、掌纹异常<sup>[7]</sup>、血细胞异常<sup>[13-14]</sup>等。本研究报道的 3 例患儿均有矮小情况,其他临床表现亦符合 WSS,其中病例 1 和病例 2 存在颈蹼、病例 3 存在面部多痣,未在既往文献中检索到这类表型的报道。

*KMT2A* 基因位于 11q23 染色体,包含 36 个外显子,并编码 3 969 个氨基酸,形成的蛋白质含有 18 个功能结构域,其主要功能是修饰组蛋白上赖氨酸的甲基化进而调节基因的转录<sup>[15]</sup>。该基因在许多组织中均有表达,尤其在胚胎发育、造血及神经发育中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。对目前发表的大队列文献进

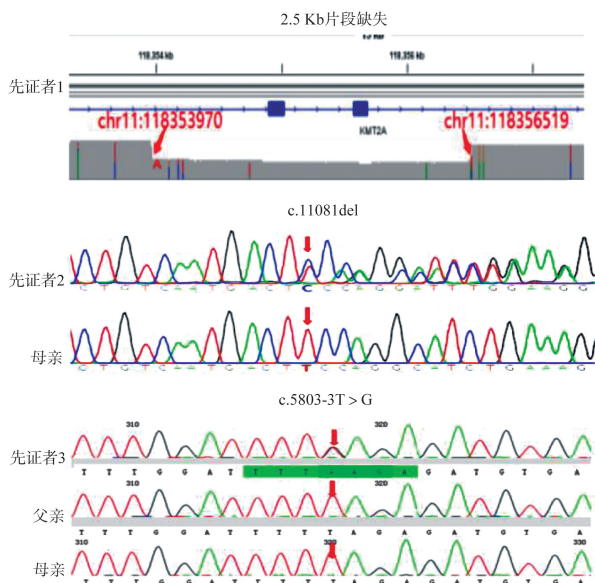


图 2 3 例患儿及家系基因测序图

Figure 2 Gene sequencing map of 3 cases and their families

行基因位点汇总,发现截短变异(如移码及剪接变异)占比达70%以上,20%左右为错义变异,同时这些变异约50%集中在27号外显子、3号外显子及5号外显子,其中27号外显子发生率最高<sup>[4,8,17]</sup>,可能由于27号外显子是该基因最长的外显子,含有4249个碱基<sup>[18]</sup>。错义变异中有40%发生在5号外显子,且其变异均在CXXC结构域(X为任意氨基酸)即富含CXXC基序的结构域,与之前报道一致<sup>[19]</sup>,该研究表明CXXC结构域主要功能与启动子处CpG岛结合有关,无论发生截短变异还是CXXC结构域的错义变异,都将影响KMT2A基因产物富集到CpG岛的功能,但对下游基因的表达仍有待研究<sup>[19]</sup>。本研究的3例KMT2A基因变异分别是chr11:118353970-118356519存在2.5Kb缺失(包括9-10号外显子)、移码变异和剪接变异,均为典型的截短变异,严重影响基因的功能。本研究病例1存在大片段的缺失,在WSS中非常罕见,既往报道仅3例存在大片段缺失,分别为27~28号外显子和2~10号外显子缺失,其中1例2~10号外显子的患儿出现髋关节脱位和牙列异常,但其他两例未有明确的表型描述,本研究病例1也存在明显的牙列不齐,推测外显子的缺失可能容易导致骨骼发育不良<sup>[7,20-21]</sup>。本研究病例2的变异位点位于30号外显子并参与形成FYRC结构域,该结构域对KMT2A蛋白的结构和功能维持具有重要作用<sup>[22]</sup>,且病例2的变异位点发生于30号外显子(目前暂未发现该外显子区域的变异),扩充了KMT2A基因的变异谱。

多种罕见综合征表现为发育迟缓伴智力障碍,如Coffin-Siris综合征、Noonan综合征、Cornelia de Lange综合征、Rubinstein-Taybi综合征、Kabuki综合征等;由于WSS与其有重叠表型,临床诊断困难,需要基因检测协助。临床上这些综合征部分可根据其特殊的表现进行初步鉴别,即Coffin-Siris综合征的典型表现为第五指和附加指的远节指骨或指甲发育不全,伴有嘴巴宽、上唇厚和下唇外翻;Noonan综合征的典型表现为蓝色虹膜,伴有内眦赘皮、低耳位和上眼睑饱满;Cornelia de Lange综合征则常有小头畸形,伴有高腭弓、弓形眉、长人中和宽门牙;Rubinstein-Taybi综合征多表现为拇指(趾)异常增宽甚至多个远端指骨宽,伴有弓形眉、眼下下斜和苦笑面容;Kabuki综合征的典型表现为长脸裂,伴有下眼睑外1/3外翻、弓形眉和耳朵大<sup>[23]</sup>。本研究中病例1初诊时经二代全外显子测序未检出异常,最后经三代测序发现KMT2A基因大片段的杂合缺失,该病例延迟诊断长达4年,提示选择有效的检测方法

进行精准检测利于早期诊断。

目前WSS的治疗主要是对症处理,如身材矮小进行rhGH干预,语言和运动落后可进行相应的康复训练,眼耳鼻及其他系统发育畸形可给予专科诊治,精神行为障碍可及早给予心理干预。多项研究发现WSS合并生长激素缺乏<sup>[7-8,24-26]</sup>,这可能与KMT2A蛋白无法正常发挥组蛋白赖氨酸甲基转移酶活性,进而影响有关基因转录导致细胞无法正常增殖<sup>[27]</sup>,可能影响垂体发育等有关。故WSS患儿因身材矮小时可予rhGH干预,尤其合并生长激素缺乏时需及早治疗,有助于达到正常成年身高。既往报道10余例患儿经rhGH治疗后身高均有改善,生长速率增加至8~10cm/年,且无发生肿瘤的记录<sup>[6-8,28-30]</sup>。本研究中3例患儿均因矮小为主诉就诊,其中病例3体型瘦小,出生后即发现先天性心脏病,就诊时未进入青春期,IGF-1水平降低且行生长激素激发试验发现生长激素缺乏,骨龄亦明显落后;余两例患儿GH-IGF-1轴均正常且骨龄落后不明显。病例3rhGH治疗5年,至17岁停用生长激素,身高从-5.5SD增高至-3.3SD,终身高157.9cm。病例1和病例2予以rhGH治疗分别为2.4年和1年,年生长速率为6.5~10cm/年,效果尚好。此外,国外报道1例女性和1例男性患者经rhGH或联合促性腺激素释放激素类似物(gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRHa)治疗后,最终身高分别为150.6cm(原文未提供靶身高)、164.8cm(靶身高171.7cm),其rhGH治疗时间分别为15个月、12年,国内有1例女孩经rhGH治疗3.6年后终身高达到150cm<sup>[12,28,30]</sup>;对于青春期早发育伴骨龄超前患儿,必要时予rhGH联合GnRHa治疗<sup>[6,12,28]</sup>,可能改善终身高,但因病例数量有限,还需进一步积累治疗经验。目前有较大队列研究WSS患儿合并的神经认知及精神行为障碍<sup>[31-33]</sup>,本研究病例1存在明显的语言落后和社交适应能力差,经言语及认知知觉功能障碍训练后症状好转,所以对存在神经及精神障碍的患儿进行早期干预,可能提高患儿的生活质量和学习能力。

综上所述,临床上发现生长发育迟缓伴智力落后、特殊面容及多毛症状时应考虑WSS;必要时完善生长激素激发试验、血液系统、免疫功能、骨骼系统、眼科、耳鼻喉科、心脏超声、腹部超声、头颅磁共振、精神行为评估等综合检查,以发现相关系统结构或功能异常,协助WSS患者的临床诊断,结合KMT2A基因变异明确诊断;积极予rhGH、手术矫正、康复训练、心理干预等对症治疗,以提高患儿的生活质量。

## 参考文献:

- [1] Steiner CE, Marques AP. Growth deficiency, mental retardation and unusual facies [J]. *Clin Dysmorphol*, 2000, 9 (2): 155-156.
- [2] Jones WD, Dafou D, McEntagart M, et al. De novo mutations in MLL cause Wiedemann-Steiner syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(2): 358-364.
- [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] Yu H, Zhang GJ, Yu SX, et al. Wiedemann-Steiner syndrome: case report and review of literature [J]. *Children*, 2022, 9(10): 1545. doi:10.3390/children9101545.
- [5] Sun Y, Hu GR, Liu HL, et al. Further delineation of the phenotype of truncating KMT2A mutations: the extended Wiedemann-Steiner syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(2): 510-514.
- [6] Li N, Wang YR, Yang Y, et al. Description of the molecular and phenotypic spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome in Chinese patients [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 178. doi:10.1186/s13023-018-0909-0.
- [7] Lin YT, Chen XH, Xie BB, et al. Novel variants and phenotypic heterogeneity in a cohort of 11 Chinese children with Wiedemann-Steiner syndrome [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1085210. doi:10.3389/fgene.2023.1085210.
- [8] Sheppard SE, Campbell IM, Harr MH, et al. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(6): 1649-1665.
- [9] Baer S, Afenjar A, Smol T, et al. Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: a study of 33 French cases [J]. *Clin Genet*, 2018, 94(1): 141-152.
- [10] Luo SK, Bi B, Zhang WQ, et al. Three de novo variants in KMT2A (MLL) identified by whole exome sequencing in patients with Wiedemann-Steiner syndrome [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(10): e1798. doi:10.1002/mgg3.1798.
- [11] Wang X, Zhang GJ, Lu YJ, et al. Trio-WES reveals a novel de novo missense mutation of KMT2A in a Chinese patient with Wiedemann-Steiner syndrome: a case report [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(1): e1533. doi:10.1002/mgg3.1533.
- [12] Di Fede E, Massa V, Augello B, et al. Expanding the phenotype associated to KMT2A variants: overlapping clinical signs between Wiedemann-Steiner and Rubinstein-Taybi syndromes [J]. *Eur J Hum Genet*, 2021, 29(1): 88-98.
- [13] 艾奇, 陈云, 陈森. KMT2A 基因变异所致 Wiedemann-Steiner 综合征患儿 1 例的临床特征及遗传学分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2023, 40(2): 222-225. AI Qi, CHEN Yun, CHEN Sen. Clinical features and genetic analysis of a case of Wiedemann-Steiner syndrome due to variant of KMT2A gene [J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2023, 40(2): 222-225.
- [14] Zhang HX, Xiang BW, Chen H, et al. A novel deletion mutation in KMT2A identified in a child with ID/DD and blood eosinophilia [J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 38. doi:10.1186/s12881-019-0776-0.
- [15] Castiglioni S, Di Fede E, Bernardelli C, et al. KMT2A: umbrella gene for multiple diseases [J]. *Genes*, 2022, 13(3): 514. doi:10.3390/genes13030514.
- [16] Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(2): 397-406.
- [17] Negri G, Magini P, Milani D, et al. Exploring by whole exome sequencing patients with initial diagnosis of Rubinstein-Taybi syndrome: the interconnections of epigenetic machinery disorders [J]. *Hum Genet*, 2019, 138(3): 257-269.
- [18] 吴若豪, 唐文婷, 邱坤银, 等. 一例 Wiedemann-Steiner 综合征患儿的 KMT2A 移码变异分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(6): 630-633. WU Ruohao, TANG Wenting, QIU Kunyin, et al. Identification of a novel frameshift variant in the KMT2A gene of a child with Wiedemann-Steiner syndrome [J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2022, 39(6): 630-633.
- [19] Reynisdottir T, Anderson KJ, Boukas L, et al. Missense variants causing Wiedemann-Steiner syndrome preferentially occur in the KMT2A-CXXC domain and are accurately classified using AlphaFold2 [J]. *PLoS Genet*, 2022, 18(6): e1010278. doi:10.1371/journal.pgen.1010278.
- [20] Buchanan K, Greenup E, Hurst ACE, et al. Case report: 11-ketotestosterone may potentiate advanced bone age as seen in some cases of Wiedemann-Steiner syndrome [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1004114. doi:10.3389/fendo.2022.1004114.
- [21] Mendelsohn BA, Pronold M, Long R, et al. Advanced bone age in a girl with Wiedemann-Steiner syndrome and an exonic deletion in KMT2A (MLL) [J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(8): 2079-2083.