

NBAS基因突变所致发热相关复发性急性肝功能衰竭一例的临床特征分析并文献复习

吴 悠, 龚雪梅*

重庆医科大学附属儿童医院消化科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月17日

摘 要

目的: 分析NBAS基因突变所致复发性急性肝功能衰竭患儿的临床特征及诊治要点以提高临床上对该病的识别及诊疗能力。方法: 回顾性分析重庆医科大学附属儿童医院消化内科收治的1例NBAS基因突变所致复发性急性肝功能衰竭患儿的临床特征、诊疗经过及随访情况, 并NBAS基因突变相关文献的复习。结果: 9岁4月女性患儿因反复发热后转氨酶显著升高于2022年2月19日至2024年2月29日期间先后共5次于重庆医科大学附属儿童医院住院治疗, 诊断急性肝功能衰竭, 予以保肝、抗感染、维生素K1、丙种球蛋白、维持内环境稳定等对症支持治疗后均好转出院, 完善基因检测发现NBAS基因有c.1341 + 1G > T(p.?)及c.3596G > A (p.Cys1199Tyr)共2处杂合突变, 诊断为NBAS基因突变所致发热相关复发性急性肝功能衰竭, 出院后嘱患儿避免发热及发热后需积极退热并完善肝功、凝血功能检测, 随访至今患儿肝功能系正常范围。结论: 对于发热后出现的反复急性肝功能衰竭的儿童, 应警惕NBAS基因突变所致发热相关复发性急性肝功能衰竭可能, 尽早完善基因检查可协助明确诊断, 病期积极的评估脏器功能、维持内环境稳定及控制体温是治疗的关键, 发病期间需合理的预防发热相关性疾病及定期随访。

关键词

NBAS基因突变, 急性肝功能衰竭, 发热, 回顾性分析, 儿童

Analysis of Clinical Features and Literature Review of Febrile Relapsing Acute Liver Failure Caused by NBAS Gene Variation

You Wu, Xuemei Gong*

Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child

*通讯作者。

文章引用: 吴悠, 龚雪梅. NBAS 基因突变所致发热相关复发性急性肝功能衰竭一例的临床特征分析并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 530-535. DOI: 10.12677/acm.2024.1472046

Neurodevelopment and Cognitive Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 17th, 2024

Abstract

Objective: To analyze the clinical features and main points of diagnosis and treatment of recurrent acute liver failure caused by NBAS gene mutation in order to improve the ability of diagnosis and treatment of this disease. **Methods:** The clinical features, treatment and follow-up of a child with recurrent acute liver failure caused by NBAS gene variation admitted to the Department of Gastroenterology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University were retrospectively analyzed, and the literature related to NBAS gene variation was reviewed. **Results:** A 9-month-old female child was hospitalized for 5 times in the Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University from February 19, 2022 to February 29, 2024 due to a significant increase in transaminase after repeated fever, and was diagnosed with acute liver failure. After symptomatic supportive treatment, such as liver protection, anti-infection, vitamin K1, gamma globulin, and maintaining internal environment stability, they were all discharged from the hospital. Genetic testing was improved and it was found that the NBAS gene had 2 heterozygous mutations including c.1341 + 1G > T(p.?) and c.3596G > A (p.Cys1199Tyr), which were diagnosed as fevers related recurrent acute liver failure caused by NBAS gene mutation. After discharge, the child was instructed to avoid fever and to actively reduce fever after fever and improve liver function and coagulation function tests. Up to now, the liver function of the child was in the normal range. **Conclusion:** For children with recurrent acute liver failure after fever, it is necessary to be alert to the possibility of recurrent acute liver failure caused by NBAS gene mutation. Improving genetic examination as soon as possible can help to make a clear diagnosis. The key to treatment is to actively evaluate the function of organs during the disease period, maintain internal environment stability and control body temperature. Reasonable prevention of fever related diseases and regular follow-up are required during the interval of onset.

Keywords

NBAS Gene Variation, Acute Liver Failure, Fever, Retrospective Studies, Children

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)是指既往无慢性肝脏基础疾病的儿童出现肝脏损害的证据,并在临床肝病发生后的8周内出现肝衰竭表现,凝血功能异常不能被维生素K纠正,伴或不伴肝性脑病[1][2]。引起ALF的病因复杂多样,至今约50%的ALF病因仍不明确[3]。随着基因检测技术的发展,神经母细胞瘤扩增序列(neuroblastoma amplified sequence, NBAS)基因突变被确定为儿童复发性ALF的新病因,NBAS基因突变可表现为反复随发热出现的ALF,起病急,病情进展迅速,是一种罕见的常染色体隐性遗传病,严重时可危及患儿生命。本文报道1例经基因检测确诊为NBAS基因突变患儿的临床资料、诊疗经过及病情转归,并通过文献汇总分析NBAS基因突变所致发热相关性复发性ALF的临床特征。

2. 资料与方法

患儿, 女, 9岁4月, 于2022年2月19日因“发现巩膜、皮肤黄染伴转氨酶升高4天”收入重庆医科大学附属儿童医院感染科病房。病初以巩膜黄染为主要表现, 后逐渐累及颜面部皮肤, 尿色稍加深, 无大便颜色变浅, 无纳差、厌油, 无神萎、嗜睡, 无惊厥发作及意识障碍。于当地医院查肝功: 总胆红素 101.6 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 64 $\mu\text{mol/L}$, 总胆汁酸 441.6 $\mu\text{mol/L}$, 谷丙转氨酶 2750 U/L, 谷草转氨酶 1483 U/L, 未予特殊处理, 遂于我院门诊就诊, 复查肝功: 总胆红素 32.6 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 26.2 $\mu\text{mol/L}$, 谷丙转氨酶 1757 U/L, 谷草转氨酶 592 U/L, 相关指标虽有下降但水平仍高, 故收治入院。

入院后追问病史, 患儿于病前有发热2天, 热峰 38.5 $^{\circ}\text{C}$, 于当地医院予以布洛芬、蓝芩口服液、柴桂颗粒后未再发热。患儿系 G1P1, 足月自然分娩, 2岁时因食物中毒于重庆医科大学附属儿童医院重症医学科住院治疗, 考虑肝功能衰竭, 予以2次血浆置换及对症治疗半月后好转出院, 出院后随访肝功2次均未见异常。否认本次病前毒物及肝炎病人接触史。

入院查体: 体温 36.7 $^{\circ}\text{C}$, 呼吸 23 次/分, 心率 105 次/分, 血压 106/61 mmHg, 身高 120 cm, 体重 23 kg。神志清楚, 皮肤及巩膜无明显黄染, 咽部充血, 双侧扁桃体 I 度。心肺查体无特殊异常, 腹软, 肝脏肋下触及 3.5 cm, 剑突下触及 4.0 cm, 质软缘锐, 表面光滑, 无触痛, 脾脏肋下未触及。神经系统查体无明显异常。

诊疗经过: 入院初步诊断转氨酶升高原因待查, 感染、药物、遗传代谢及自身免疫相关因素均不能除外, 入院后完善相关检查: 肝功: 总胆红素 18 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 11.5 $\mu\text{mol/L}$, 谷丙转氨酶 595 U/L, 谷草转氨酶 99 U/L, 胆汁酸 15.1 $\mu\text{mol/L}$; 血细小病毒 B19-IgM 可疑阳性; 甲胎蛋白 45.3 ng/ml; 血自免肝抗体谱: 抗核抗体 IgG 弱阳性(核仁型 1:80); 腹部彩超: 肝脏稍肿大, 未见明显肝纤维化。血常规、凝血功能、心肌标志物、铜蓝蛋白、自身抗体、血 EB 病毒 PCR、肝炎标志物、血氨、乳酸、抗人球蛋白试验、血串联质谱、尿有机酸检测、心电图、胸部 X 线片均未见明显异常。入院后完善肝穿刺活检术, 同时予以阿拓莫兰、复方甘草酸苷、肌苷等保肝及补充脂溶性维生素等对症治疗 8 天后复查肝功: 总胆红素 14 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 7.3 $\mu\text{mol/L}$, 谷丙转氨酶 105 U/L, 谷草转氨酶 42 U/L, 胆汁酸 18.4 $\mu\text{mol/L}$, 故好转出院。出院后肝脏活检结果回示: 慢加急性肝损伤, 轻度炎症, 符合药物性肝损伤。

2022年12月14日, 患儿因“发热3天, 惊厥2次”收入重庆医科大学附属儿童医院重症医学科病房。本次以发热起病, 热峰 38.5 $^{\circ}\text{C}$, 伴惊厥发作2次, 呈全身强直-阵挛发作, 均持续约10秒后缓解, 缓解后嗜睡, 病程中伴频繁非喷射性呕吐, 伴颜面皮肤及巩膜黄染, 有咳嗽, 于我院门诊查肝肾功: 总胆红素 76 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 37 $\mu\text{mol/L}$, 谷丙转氨酶 5231 U/L, 谷草转氨酶 11,803 U/L, 尿素氮 11.83 $\mu\text{mol/L}$, 肌酐 118 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸 527 $\mu\text{mol/L}$, 新型冠状病毒阳性, 以新型冠状病毒感染合并急性肝功能衰竭收入院。

入院查体: 体温 36.8 $^{\circ}\text{C}$, 呼吸 19 次/分, 心率 105 次/分, 血压 102/72 mmHg。意识水平清楚, 意识内容障碍, 烦躁, 双侧瞳孔等大等圆, 左侧 0.3 cm, 右侧 0.3 cm, 颈阻阴性, 双侧克氏征、布氏征、巴氏征均阴性。咽部充血, 双侧扁桃体 I 度, 双肺呼吸音粗, 无啰音, 心脏查体无明显异常。腹软, 肝脏肋下触及 2.0 cm, 剑突下 3.5 cm, 质软缘锐, 表面光滑, 无触痛, 脾脏肋下未触及。

诊疗经过: 入院初步诊断急性肝功能衰竭、新冠病毒感染, 惊厥原因考虑肝性脑病、热性惊厥、颅内感染等可能。完善相关检查: 血生化指标见表 1。腹部彩超: 肝脏稍肿大, 余无明显异常。血培养、头颅 CT、脑电图、胸部 X 线片均未见明显异常。因患儿反复发热后转氨酶显著升高, 与家属沟通后于本次住院期间完善基因全外显子检查(仅完善患儿基因检测, 父母拒绝检测), 入院后予以甘露醇降颅压、阿拓莫兰及复方甘草酸苷保肝、维生素 K1 及新鲜冰冻血浆纠正凝血功能障碍等对症支持治疗 11 天, 患

儿意识转清楚, 转氨酶、血氨及凝血功能渐趋好转, 故出院。

Table 1. Dynamic follow-up table of temperature and blood biochemical indexes after admission
表 1. 患儿入院后体温及血生化指标动态随访表

体温及血生化指标	最高体温(℃)	TB (umol/L)	DB (umol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	NH ₃ (umol/L)	PT (s)	INR
第 1 天	38.5	79	48.4	4842	10536	52.8	105.4	10.02
第 2 天	38.1	96.8	68.5	3528	4547	45.4	28	2.59
第 3 天	36.8	87.6	59.1	2339	1749	25	16.9	1.55
第 4 天	36.6	54.8	44.4	1732	827	/	/	/
第 5 天	36.5	37.2	27.3	1407	463	/	12.2	1.11
第 6 天	36.6	25.5	18.6	1079	259	/	/	/
第 8 天	36.4	12.9	9.9	542	110	/	/	/
第 11 天	36.5	13	9.3	256	52	/	9.4	0.81

后患儿分别于 2023 年 3 月 16 日、2023 年 11 月 9 日、2024 年 2 月 29 日再次因发热后转氨酶显著升高, 多次于重庆医科大学附属儿童医院重症医学科及消化内科住院治疗, 3 次病程中可伴呕吐、腹痛、头痛、皮肤及巩膜黄染等不同症状, 谷丙及谷草转氨酶最高可分别达到 4070 U/L 及 7486 U/L, 其中 2 次出现急性肝功能衰竭, 1 次继发肝性脑病, 予以保肝、补充脂溶性维生素、抗感染、丙种球蛋白调节免疫及维持内环境稳定等对症支持治疗后, 体温、意识状态及相应伴随症状均可好转, 转氨酶、凝血功能、血氨等均可恢复至正常水平。追踪全外显子基因检查结果发现 NBAS 基因有 2 处杂合突变: c.1341 + 1G > T(p.?)及 c.3596G > A (p.Cys1199Tyr), 其中 c.1341 + 1G > T(p.?)既往未被报道, 由于患儿父母拒绝采血, 故无法进行基因变异来源验证。患儿 NBAS 基因突变明确, 考虑为 NBAS 基因突变所致发热相关性复发性急性肝功能衰竭, 即婴幼儿肝功能衰竭综合征 2 型(infant liver failure syndrome-2, ILFS-2)。好转出院后嘱患儿尽量避免发热及可导致发热的因素, 如有发热, 需积极行退热处理并积极就诊完善肝功、凝血功能、血氨等指标的检查。患儿自最近一次出院后随访至今转氨酶均位于正常范围。

3. 文献复习

以“NBAS”、“ILFS-2”为关键词, 在 PubMed、中文期刊全文数据库、中国知网进行检索, 共检索中文文献报道 6 篇及英文文献报道 8 篇, 其中以 ILFS-2 为主要表现——即发热相关性复发性急性肝功能衰竭且有完整病史及诊疗经过的中国患儿共 11 例(含本文报道病例) [4]-[9], 包含男性患儿 8 例, 女性患儿 3 例, 其中最小发病年龄为 6 月, 均以发热后转氨酶显著增高伴凝血功能显著异常为主要表现, 其中 3 例患儿仅表现为肝脏肿大, 1 例患儿仅表现为脾脏肿大, 3 例患儿表现为肝脾均肿大, 4 例患儿于病程中出现肝性脑病, 10 例均为 NBAS 外显子基因突变, 1 例为 NBAS 内含子基因突变。住院过程中予以保肝、利胆、抗感染、退热及维持内环境稳定等对症支持治疗后, 1 例患儿死亡, 余 9 例均存活。

4. 讨论

儿童 ALF 起病急骤, 病情进展迅速, 如不及时救治将危及患儿生命, 但儿童 ALF 病因复杂, 现仍有约 50% ALF 病因尚不明确[10], 这对患儿治疗方案的制定及预后的评估带来极大的影响。Haack 等将 NBAS 基因突变确定为引起儿童发热相关复发性急性肝功能衰竭的新病因[3], 即 IFLS-2。

NBAS 基因位于 2p24.3, 包含 52 个外显子, 可编码含 2371 个氨基酸的蛋白质[11], 该蛋白参与高尔

基体到内质网的囊泡逆向转运并调节无义介导的 mRNA 衰变, 在人体中发挥重要的生理调节功能[12], 当 NBAS 基因突变为常染色体隐性遗传, 其发生突变时, 相应蛋白质的表达量下降, 引起内质网应激、CCL20 和白细胞介素 6 受体过表达及抑制无义介导的 mRNA 衰变等, 进而导致疾病的发生[13] [14]。因此, NBAS 基因突变可导致多系统功能损害, 包括可引起骨骼畸形、生长发育迟缓、视神经萎缩、Pelger-Huet 异常的 SOPH 综合征[11], 可引起与发热相关的反复急性肝功能衰竭的 ILFS-2, 以及中间表型, 其中有研究表明 ILFS-2 可能为体温升高引起 NBAS 编码相应蛋白质及 P31 表达下降进而诱发内质网应激致肝细胞迅速凋亡[15]。

本文报道的患儿自 7 岁起在约 2 年左右时间内先后发生 5 次与发热相关的肝功能异常, 其中 3 次发生急性肝衰竭, 每次发病伴随症状及并发症均不完全一致, 经对症治疗体温稳定后转氨酶、胆红素、凝血功能均可完全恢复至正常水平, 未遗留后遗症, 结合患儿基因检测发现 NBAS 基因存在 2 处杂合突变, c.1341 + 1G > T(p.?)杂合突变导致氨基酸发生剪接突变(p.?), 该位点在文献数据库中暂无相关报道, 变异等级提示为疑似致病性变异; 在 3596 号核苷酸由鸟嘌呤 G 突变为腺嘌呤 A (c.3596G > A)的杂合突变, 导致第 1199 号氨基酸由半胱氨酸变为酪氨酸(p.Cys1199Tyr), 该位点突变为 Li 等发现的 NBAS 基因新突变位点之一[16], 被认为是致病突变。而对于 NBAS 基因突变的患儿临床表现的差异, 有研究对其基因型 - 表型之间的关系进行分析后发现, 不同的临床表型与 NBAS 编码蛋白质的 C 端、N 端及 Sec39 结构域是否变异有关, 其中 Sec39 结构域变异异常引起严重的肝脏病变, 即易表现为 ILFS-2 [17], 本文报道病例的临床表现、基因型均与之相符, 遗憾的是患儿父母拒绝完善基因验证, 故暂不明确患儿 NBAS 基因致病突变来源。

Staufner 等在对 NBAS 基因突变病人, 尤其是刚出现急性肝功能衰竭不久的肝组织活检中发现微泡性脂肪变性、腺泡外胆汁淤积、门静脉周围纤维化、可伴或不伴线粒体结构异常等, 无显著异于其他病因所致 ALF 的特征性改变, 且同为 NBAS 基因突变的病人, 表现也不尽相同[10], 有趣的是, 本文报道的患儿于首次就诊时即完善肝穿刺活检, 提示药物性肝损伤, 这可能与患儿首次就诊时并未发生 ALF 且病前发热时有较为复杂的用药史有关。

在治疗方面, 目前尚无针对性治疗方案, 积极控制体温可有效预防 ALF 的发生、减轻肝细胞受损程度及缩短病程[4], 对于肝功能严重受损的患儿, 可行血液净化治疗。本文报道的 NBAS 基因突变患儿 5 次就诊均以发热起病, 发热过程中转氨酶急剧增高, 经积极控制体温及保肝、利胆、抗感染、补充足量高糖维持内环境稳定及丙种球蛋白等对症支持治疗后, 转氨酶、凝血功能、血氨等生生化指标则可逐渐恢复至正常水平。NBAS 基因突变所致 ILFS-2 的发病与发热密切相关, 避免反复发热可减少发病频次, 一般预后良好, 但若护理不佳导致反复发热进而出现反复 ALF, 则可因各种严重并发症危及生命。因该病发病率低, 目前尚无有效预防该病发生及标准护理原则, 避免交叉感染等易致发热疾病的发生或可一定程度上减少发病率。Staufner 等报道 1 例 NBAS 基因突变患儿在接受肝移植治疗后未再复发[10], 故提示对于 NBAS 基因突变的患儿, 肝移植或可避免反复复发性 ALF 的发生。

5. 结论

综上所述, NBAS 基因突变所致 ILFS-2 是一种常染色体隐性遗传病, 主要表现为发热相关复发性 ALF, 其诊断依赖于基因检测技术。对于发热后转氨酶、凝血功能等在短期内显著异常的患儿因警惕 NBAS 基因突变, 应尽早完善基因检测。积极控制体温、抗感染、保肝、利胆及维持内环境稳定等对症支持治疗可有效预防 ALF 的发生、减轻肝细胞受损程度及缩短病程。避免发热、定期随访可有效减少 ALF 的发生频率。对于肝细胞损伤严重且进展迅速的患儿需行血液净化治疗, 如发作频繁, 必要时可考虑肝移植。

参考文献

- [1] Lutfi, R., Abulebda, K., Nitu, M.E., Molleston, J.P., Bozic, M.A. and Subbarao, G. (2017) Intensive Care Management of Pediatric Acute Liver Failure. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **64**, 660-670. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001441>
- [2] Narkewicz, M.R., Horslen, S., Hardison, R.M., Shneider, B.L., Rodriguez-Baez, N., Alonso, E.M., *et al.* (2018) A Learning Collaborative Approach Increases Specificity of Diagnosis of Acute Liver Failure in Pediatric Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 1801-1810.E3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.050>
- [3] Haack, T.B., Staufner, C., Köpke, M.G., Straub, B.K., Kölker, S., Thiel, C., *et al.* (2015) Biallelic Mutations in NBAS Cause Recurrent Acute Liver Failure with Onset in Infancy. *The American Journal of Human Genetics*, **97**, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.05.009>
- [4] Li, J., Qiu, Y., Gong, J., Dou, L., Lu, Y., Knisely, A.S., *et al.* (2017) Novel NBAS Mutations and Fever-Related Recurrent Acute Liver Failure in Chinese Children: A Retrospective Study. *BMC Gastroenterology*, **17**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0636-3>
- [5] 许丹, 谢倩茹, 张晨美. NBAS 基因突变导致婴幼儿肝功能衰竭 2 型 3 例[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(1): 104-107.
- [6] Wang, J., Pu, Z. and Lu, Z. (2017) Targeted Next-Generation Sequencing Reveals Two Novel Mutations of NBAS in a Patient with Infantile Liver Failure Syndrome-2. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 2245-2250. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8191>
- [7] 王东伟, 孙梅, 滕旭, 等. NBAS 基因变异致儿童反复肝功能衰竭一例[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(11): 1039-1040, F3.
- [8] 王春妍, 张彦, 王凤梅, 等. NBAS 基因缺陷所致儿童反复肝功能异常 1 例[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(1): 80-82.
- [9] 蔡丹, 占一姗, 朱友荣. NBAS 基因缺陷致小儿肝功能衰竭综合征 2 型一例[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(10): 939-940, F3.
- [10] Staufner, C., Haack, T.B., Köpke, M.G., Straub, B.K., Kölker, S., Thiel, C., *et al.* (2015) Recurrent Acute Liver Failure Due to NBAS Deficiency: Phenotypic Spectrum, Disease Mechanisms, and Therapeutic Concepts. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **39**, 3-16. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9896-7>
- [11] Maksimova, N., Hara, K., Nikolaeva, I., Chun-Feng, T., Usui, T., Takagi, M., *et al.* (2010) Neuroblastoma Amplified Sequence Gene Is Associated with a Novel Short Stature Syndrome Characterised by Optic Nerve Atrophy and Pelger-Huet Anomaly. *Journal of Medical Genetics*, **47**, 538-548. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.074815>
- [12] Longman, D., Hug, N., Keith, M., Anastasaki, C., Patton, E.E., Grimes, G., *et al.* (2013) DHX34 and NBAS Form Part of an Autoregulatory NMD Circuit That Regulates Endogenous RNA Targets in Human Cells, Zebrafish and *Caenorhabditis elegans*. *Nucleic Acids Research*, **41**, 8319-8331. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt585>
- [13] Segarra, N.G., Ballhausen, D., Crawford, H., Perreau, M., Campos-Xavier, B., van Spaendonck-Zwarts, K., *et al.* (2015) NBAS Mutations Cause a Multisystem Disorder Involving Bone, Connective Tissue, Liver, Immune System, and Retina. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **167**, 2902-2912. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37338>
- [14] Goetz, A.E. and Wilkinson, M. (2017) Stress and the Nonsense-Mediated RNA Decay Pathway. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **74**, 3509-3531. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2537-6>
- [15] Uemura, T., Sato, T., Aoki, T., Yamamoto, A., Okada, T., Hirai, R., *et al.* (2009) P31 Deficiency Influences Endoplasmic Reticulum Tubular Morphology and Cell Survival. *Molecular and Cellular Biology*, **29**, 1869-1881. <https://doi.org/10.1128/mcb.01089-08>
- [16] Li, Z.D., Abuduxikuer, K., Zhang, J., Yang, Y., Qiu, Y., Huang, Y., *et al.* (2020) NBAS Disease: 14 New Patients, a Recurrent Mutation, and Genotype-Phenotype Correlation among 24 Chinese Patients. *Hepatology Research*, **50**, 1306-1315. <https://doi.org/10.1111/hepr.13559>
- [17] Carli, D., Giorgio, E., Pantaleoni, F., Bruselles, A., Barresi, S., Riberi, E., *et al.* (2019) NBAS Pathogenic Variants: Defining the Associated Clinical and Facial Phenotype and Genotype-Phenotype Correlations. *Human Mutation*, **40**, 721-728. <https://doi.org/10.1002/humu.23734>