doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2412177

临床经验

*UBE2A*基因大片段缺失致Nascimento型X连锁智力障碍大家系的病例分析并文献回顾

徐丹　谢加阳　张晓莉　王梦月　楚嫚嫚　韩瑞　王俊玲　李小丽　贾天明

（郑州大学第三附属医院小儿内科，河南郑州　450000）

［摘要］该文报道1个累及3代共9人的Nascimento型X连锁智力障碍（Nascimento form of syndromic X-linked intellectual developmental disorder, MRXSN）大家系的临床特点及基因突变类型并进行文献复习。家系中共9人有相似的智力障碍、特殊面容等，其中4人已去世。基因检测提示先证者*UBE2A*基因存在2~3号外显子缺失，来自母亲。荧光定量聚合酶链反应显示，先证者和表舅*UBE2A*基因存在2~3号外显子缺失，先证者之母亲、外婆及表姨奶*UBE2A*基因存在2~3号外显子杂合缺失；先证者之父亲、姐姐、表姨*UBE2A*基因2~3号外显子拷贝数均正常。文献报道的34例患者临床表型多样，*UBE2A*基因突变（22/34，65%）和大片段缺失（12/34，35%）为主要突变类型。中重度智力障碍（34/34，100%）、言语障碍（33/34，97%）、特殊面容（32/34，94%）等是MRXSN患者主要的临床表现。该病具有明显的表型异质性，尽早明确诊断有利于优生优育。

［中国当代儿科杂志，2025，27（7）：859-863］

［关键词］Nascimento型X连锁智力障碍；*UBE2A*基因；家系；文献复习

A large family of Nascimento form of syndromic X-linked intellectual developmental disorder caused by large segment deletion of the *UBE2A* gene: a case report and literature review

XU Dan, XIE Jia-Yang, ZHANG Xiao-Li, WANG Meng-Yue, CHU Man-Man, HAN Rui, WANG Jun-Ling, LI Xiao-Li, JIA Tian-Ming. Department of Pediatric Internal Medicine, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China (Email: 723932168@qq.com)

Abstract: This article reports the clinical features and gene mutation types of a large family with Nascimento form of syndromic X-linked intellectual developmental disorder (MRXSN), involving 9 individuals across 3 generations, and a literature review was conducted. In this family, 9 individuals had similar manifestations including mental retardation and unusual facies, and 4 of them had passed away. Genetic testing showed that the proband had the deletion of exons 2-3 of the *UBE2A* gene, which was inherited from the mother. Fluorescent quantitative polymerase chain reaction showed that the proband and his uncle had the deletion of exons 2-3 of the *UBE2A* gene; the proband's mother, grandmother, and great-aunt had a heterozygous deletion of exons 2-3 of the *UBE2A* gene; the proband's father, sister, and aunt had a normal copy number of exons 2-3 of the *UBE2A* gene. The 34 patients reported in the literature had diverse clinical phenotypes, and *UBE2A* gene mutations (22/34, 65%) and large fragment deletions (12/34, 35%) were the main mutation types. Moderate to severe mental retardation (34/34, 100%), speech and language impairment (33/34, 97%), and unusual facies (32/34, 94%) were the main clinical manifestations of MRXSN patients. The disease has obvious phenotypic heterogeneity, and early diagnosis facilitates optimal prenatal and postnatal management to improve reproductive outcomes.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(7): 859-863]

Key words: Nascimento form of syndromic X-linked intellectual developmental disorder; *UBE2A* gene; Family; Literature review

［收稿日期］2024-12-31；［接受日期］2025-06-04

［基金项目］河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20200439）；河南省科技攻关项目（252102310233）。

［作者简介］徐丹，男，硕士研究生，主治医师。Email：723932168@qq.com。

Nascimento 型 X 连锁智力障碍（Nascimento form of syndromic X-linked intellectual developmental disorder, MRXSN）又称泛素结合酶 E2A（ubiquitin-conjugating enzyme E2A, UBE2A）缺乏综合征，由位于染色体 Xq24 的 *UBE2A* 基因突变引起[1]。其临床特点有中重度智力障碍、言语障碍、惊厥发作、指甲发育不良、多毛症、小阴茎、大头、一字眉、眶上脊凸出、杏仁眼、眼窝凹陷、大耳、口裂宽大和黏液水肿外观的外貌畸形等[2]。本研究旨在分析首个中国 MRXSN 患儿大家系，明确该家系的致病基因，同时总结本病的临床特征和基因突变类型。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2020 年 3 月在我院就诊的经家系全外显子组测序（whole exome sequencing, WES）确诊的 1 例 *UBE2A* 基因缺失所致的 MRXSN 患儿及其家系临床资料。本研究经我院医学伦理委员会批准［（2020）医伦审第 57 号］，并获得患儿监护人知情同意。

1.2 资料收集

通过查阅病历记录、门诊复诊、电话随访收集患儿临床资料，包括：性别、起病年龄、发育情况、癫痫发作情况、行为异常、既往史、家族史（对愿意配合研究的家属以 *CYBB* 基因为内参基因对 *UBE2A* 基因 2~3 号外显子拷贝数进行检测）、体格检查等一般资料，脑电图（electroencephalogram, EEG）、头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）、血液相关检验、尿有机酸检测、血液串联质谱分析及基因检测等辅助检查，治疗经过及预后转归。

1.3 基因检测

在征得家系成员和家属知情同意后，抽取先证者（Ⅳ$_{15}$）及其父母（Ⅲ$_{20}$、Ⅲ$_{21}$）外周静脉血送第三方检测公司进行家系全外显子组测序。变异位点严格按照美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics）指南[3]进行致病性分析。将正常对照样本与先证者及父母和其他取得知情同意的家庭成员样本进行荧光定量聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）验证。

1.4 文献复习

以“*UBE2A* 基因”“智力障碍”为关键词，分别在万方数据库、中国知网（建库至 2022 年 12 月）检索国内文献；以“X-linked intellectual disability type Nascimento”“*UBE2A*”“intellectual disability”“MRXSN”为关键词在 PubMed 数据库（建库至 2023 年 3 月）检索外文文献，并对相关文献中病例的临床资料及遗传学数据进行总结分析。

2 结果

2.1 病例介绍

先证者（Ⅳ$_{15}$）为 3 月龄男童，因竖头不稳至我院就诊。体格检查发现患儿面容特殊，表现为浓眉、宽鼻梁、口裂宽大，不能竖头，俯卧位时头不能抬离床面，四肢肌张力低下。患儿系第 2 胎第 2 产，孕期四维彩超无异常，胎龄 38 周时因瘢痕子宫行剖宫产娩出，出生体重 3 400 g。生后 8 h 抽搐 1 次，表现为双眼凝视，持续 3 min 左右自行缓解，当地医院查血糖 1.3 mmol/L，给予浓糖水后血糖恢复正常；住院期间完善脑脊液检查，脑脊液细胞数、生化、培养结果均正常；头颅磁共振成像检查未见明显异常；听性脑干诱发电位提示左侧 100 dB，右侧 95 dB。辅助检查：电解质、肝功能、肾功能、血氨、乳酸、血液串联质谱分析及尿有机酸检测分析均未见异常；头颅磁共振成像和内耳水成像均未见明显异常。

随访情况：患儿 1 岁独坐，2 岁独走，语言表达能力和理解能力均明显落后，会用肢体表达再见、吃饭。2 岁半时再次抽搐 1 次，表现为意识丧失、四肢强直抖动，持续 1 min 左右自行缓解。随访至 3 岁，能用肢体语言表达基本需要，会说简单名词，但发音不清，运动能力正常。

2.2 家系调查结果

该家系共 4 代 52 人，共有 9 名（Ⅱ$_{7}$、Ⅲ$_{2}$、Ⅲ$_{16}$、Ⅳ$_{1}$、Ⅳ$_{5}$、Ⅳ$_{6}$、Ⅳ$_{8}$、Ⅳ$_{10}$、Ⅳ$_{15}$）男性成员有类似异常外观，表现为宽脸庞、浓眉、长而密的睫毛、一字眉、眼距宽、口裂宽大、牙齿细小、低后发际线、多毛症、干性皮肤、短小阴茎、手小足小，肌张力低，智力落后。Ⅲ$_{16}$围产期检查无异常，2 岁能独走，3 岁能跑跳，与人交流语速慢，目前 20 岁，从事体力劳动。Ⅳ$_{5}$、Ⅳ$_{6}$兄弟 2 人临床表型类似，孕期彩超检查无异常，均足月顺产，出生体重在正常范围内，早期发育里程碑延迟，

无抽搐症状，2岁半独走稳，3岁半能跑跳，语言发育落后明显，与人主动交流少，能进行日常简单对话，发音不清晰，不能正常接受教育。Ⅳ$_{10}$孕产史无特殊，6月龄竖头稳，3岁能独走，目前3岁5月龄，与人眼神交流少，能用叠字表达基本需要。已去世4名成员（Ⅱ$_{7}$、Ⅲ$_{2}$、Ⅳ$_{1}$、Ⅳ$_{8}$），Ⅱ$_{7}$在2岁半龄时学会独走，语言和智力落后，于6岁时睡眠中猝死，具体原因不详。Ⅲ$_{3}$小指两指节，智力发育落后，不能正常接受教育，于20岁时猝死，死因不详。Ⅳ$_{1}$生后1个月出现痫性发作，彩超检查提示室间隔缺损，1岁时猝死。Ⅳ$_{8}$胎儿期发现室间隔缺损，生后7 d因“肺炎”死亡。见图1~2。

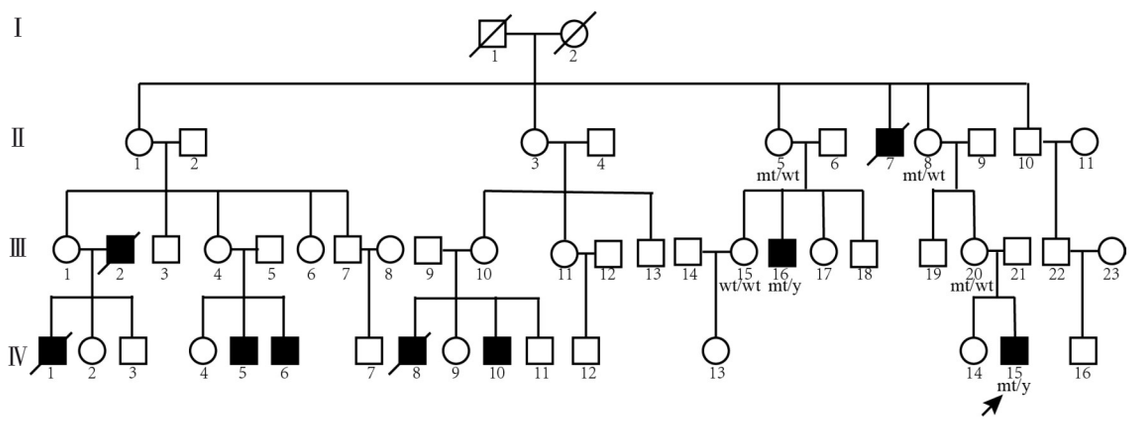


图1　患儿家系图　↗先证者，■男性患者，□无表型男性，○无表型女性，◪已去世男性患者，◪已去世无表型男性，∅已去世无表型女性，mt/y基因型明确的男性患者，mt/wt基因型明确的女性携带者，wt/wt基因型明确的正常女性。

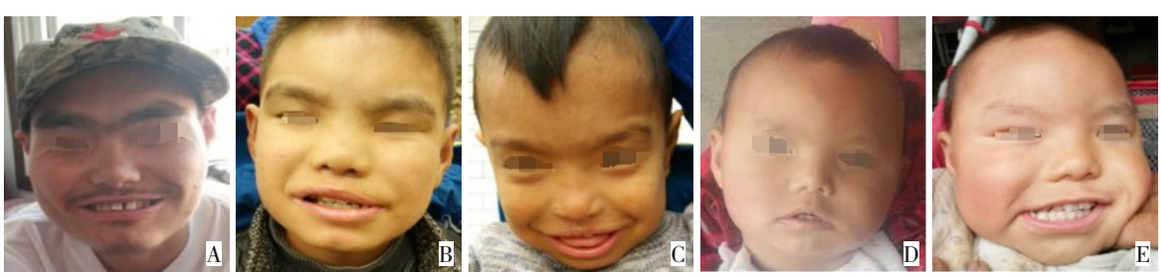


图2　5名男性患儿的面部照片　A、B、C、D、E分别为Ⅲ$_{16}$、Ⅳ$_{5}$、Ⅳ$_{6}$、Ⅳ$_{10}$、Ⅳ$_{15}$，他们有共同的面部特点：宽脸庞、浓眉、一字眉、眼距宽、宽鼻梁、口裂宽大。

2.3　基因检测结果

先证者和父母全外显子组测序结果显示，患儿*UBE2A*基因存在2~3号外显子缺失，来自母亲，父亲为野生型。以*CYBB*基因为内参基因，用荧光定量PCR法，对*UBE2A*基因2~3号外显子拷贝数进行检测。结果提示，先证者之母亲、外婆及表姨奶*UBE2A*基因2~3号外显子存在杂合缺失；先证者之父亲、姐姐*UBE2A*基因2~3号外显子拷贝数正常，符合家系共分离。先证者表姨（Ⅲ$_{15}$）在家系诊断明确后，对其行*UBE2A*基因2~3号外显子拷贝数检测，结果正常。

2.4　文献复习

中文研究中未见*UBE2A*基因引起的MRXSN病例报道。检索到12篇国外文献共34例由*UBE2A*基因引起的MRXSN患者[2, 4-14]。34例（100%）患者均为男性，均存活且获得独立行走能力，行走年龄在1.5~6.0岁；以智力障碍（34例，100%）和言语障碍（33例，97%）及具有特征性的外貌异常为核心临床表现。其他临床症状有小阴茎22例（65%），黏液水肿19例（56%），多毛症17例（50%），痫性发作17例（50%，类型主要为偶发的局灶性发作或全面性强直阵挛发作[13]），脑白质异常13例（38%），指甲营养不良10例（29%），先天性心脏病8例（24%），听力障碍6例（18%），白内障2例（6%），疝气2例（6%），新生儿低血糖2例（6%），马蹄肾1例（3%）。外貌特征中，口裂宽大32例（94%），头发稀疏27例（79%），鼻梁宽24例（71%），上眼眶突出23例（68%），

一字眉 22 例（65%），眼距宽 20 例（59%），杏仁眼 19 例（56%），人中短 6 例（18%），高腭弓或腭裂 4 例（12%），短拇指 3 例（9%），内眦赘皮 2 例（6%）。34 例患者中，*UBE2A* 基因错义突变 15 例（44%），共 7 种；大片段缺失 12 例（35%），共 4 种；剪接突变 4 例（12%），共 3 种，其中 1 例为同义突变引起的剪切突变；移码突变 3 例（9%），共 2 种。

3 讨论

UBE2A 基因包含 6 个外显子，属于泛素结合酶 E2 家族，负责将泛素分子转移至靶蛋白，调控其降解或功能修饰。2~3 号外显子缺失导致 *UBE2A* 蛋白的催化结构域（含保守的半胱氨酸活性位点）完全丢失，形成截短的无功能蛋白或触发无义介导的 mRNA 降解，显著降低 UBE2A 蛋白的表达量[1, 7]。2013 年，Haddad 等[9] 发现敲除 *UBE2A* 基因的果蝇由于线粒体衰竭而表现出突触功能缺陷。体外和体内泛素化试验发现，*UBE2A* 基因编码的 E2 泛素连接酶与 E3 泛素连接酶（如 Parkin）结合，泛素化线粒体蛋白，可促进细胞中功能失调线粒体的清除，从而维持细胞线粒体的正常功能[9]。*UBE2A* 基因还参与调控神经元中线粒体的动态分布和功能，通过泛素化修饰线粒体相关蛋白（如 Drp1），影响线粒体的裂变和融合，从而维持神经元的能量代谢稳态[13, 15-16]。此外，*UBE2A* 基因编码的蛋白参与翻译后修饰过程，通过参与组蛋白 H2B 在赖氨酸 120 处的泛素化，触发其他组蛋白修饰途径，从而导致染色质结构的改变[17]。

UBE2A 基因突变与多种神经发育障碍性疾病相关。例如，*UBE2A* 基因突变可能引起突触蛋白和线粒体功能蛋白的异常积累或降解，这可能与智力障碍、孤独症谱系障碍等疾病的发生密切相关[15]。*UBE2A* 基因表达下调会破坏高尔基体向顶树突的快速进入，导致树突极性减弱，进而影响神经环路的形成和功能[18]。这种神经环路异常可能是患者智力障碍和言语障碍的结构基础。*UBE2A* 基因缺失还可能通过影响突触可塑性和神经递质释放，进一步加剧认知和语言功能的损害[13, 18]。*UBE2A* 基因可能通过调控性激素受体或生殖细胞分化相关蛋白的泛素化修饰，影响生殖器官的正常发育[13]。此外，*UBE2A* 基因缺失还可能通过影响线粒体功能，导致生殖细胞能量代谢异常，进一步加剧生殖器官发育障碍[13]。

UBE2A 基因突变引起的 MRXSN 为 X 连锁隐性遗传，由 Nascimento 等[1] 于 2006 年首次报道，其包括智力障碍、言语障碍和具有特征性的外貌畸形等。女性携带者通常认知正常，但可能会表现出轻微的面部畸形[2]。本研究中先证者在新生儿期曾出现低血糖症状，补充糖水后很快纠正。另外，本研究中 4 例死亡患儿死因均不明确，既往研究中暂未报道意外死亡情况，这提示 *UBE2A* 基因突变引起的 MRXSN 有猝死风险，可能与疾病本身罹患癫痫、神经系统功能异常以及多器官受累有关。

单基因缺陷是智力障碍病因的重要组成部分。*FMR1* 基因突变导致的脆 X 综合征、*MECP2* 基因突变导致的 Rett 综合征等都是相对常见的智力障碍综合征。但智力障碍的遗传异质性高，能够解释超过千分之一的智力障碍患者的单个基因几乎没有[19]。单基因缺陷引起的智力障碍由于发病率低，且大多数缺乏典型的临床表现，因此很难早期识别。而 *UBE2A* 基因突变引起的 MRXSN 虽然罕见，但仅凭颅面特征就足以让临床医生怀疑诊断并使用分子技术确诊，对于进一步优生优育意义重大。目前对 MRXSN 尚无特效的治疗办法，以康复训练以及针对并发症的治疗为主，康复治疗旨在培养患儿的生活自理能力及基本的语言、社交功能；整体预后较差，但早期明确诊断可帮助康复医师制订合适的康复目标，降低家属预期，减少家属在诊治过程中不必要的花费。

综上，本文报道了中国首个 MRXSN 大家系，并总结了既往已发表的相关病例。本研究中部分患者不明原因死亡，拓宽了该疾病的预后指导，为后续临床相关疾病的诊治提供参考。但本研究中也存在一些问题，如家系成员资料不齐全，基因信息不完善，未进行长时间的随访等，未来相关的研究可以提前设计，尽量规避这些问题。

作者贡献声明：徐丹负责资料收集、查阅文献及论文撰写；谢加阳、王梦月、楚嫚嫚、韩瑞、王俊玲、李小丽、贾天明负责论文修改；张晓莉负责论文设计、指导及修改。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Nascimento RM, Otto PA, de Brouwer AP, et al. *UBE2A*, which encodes a ubiquitin-conjugating enzyme, is mutated in a novel X-linked mental retardation syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(3): 549-555. PMID: 16909393. PMCID: PMC1559544. DOI: 10.1086/507047.

[2] Budny B, Badura-Stronka M, Materna-Kiryluk A, et al. Novel missense mutations in the ubiquitination-related gene *UBE2A* cause a recognizable X-linked mental retardation syndrome[J]. Clin Genet, 2010, 77(6): 541-551. PMID: 20412111. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01429.x.

[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. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[4] Czeschik JC, Bauer P, Buiting K, et al. X-linked intellectual disability type Nascimento is a clinically distinct, probably underdiagnosed entity[J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 146. PMID: 24053514. PMCID: PMC4015352. DOI: 10.1186/1750-1172-8-146.

[5] Tucker T, Zahir FR, Griffith M, et al. Single exon-resolution targeted chromosomal microarray analysis of known and candidate intellectual disability genes[J]. Eur J Hum Genet, 2014, 22(6): 792-800. PMID: 24253858. PMCID: PMC4023222. DOI: 10.1038/ejhg.2013.248.

[6] Tsurusaki Y, Ohashi I, Enomoto Y, et al. A novel *UBE2A* mutation causes X-linked intellectual disability type Nascimento[J]. Hum Genome Var, 2017, 4: 17019. PMID: 28611923. PMCID: PMC5462939. DOI: 10.1038/hgv.2017.19.

[7] Thunstrom S, Sodermark L, Ivarsson L, et al. UBE2A deficiency syndrome: a report of two unrelated cases with large Xq24 deletions encompassing *UBE2A* gene[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(1): 204-210. PMID: 25287747. DOI: 10.1002/ajmg.a.36800.

[8] Honda S, Orii KO, Kobayashi J, et al. Novel deletion at Xq24 including the *UBE2A* gene in a patient with X-linked mental retardation[J]. J Hum Genet, 2010, 55(4): 244-247. PMID: 20339384. DOI: 10.1038/jhg.2010.14.

[9] Haddad DM, Vilain S, Vos M, et al. Mutations in the intellectual disability gene *Ube2a* cause neuronal dysfunction and impair parkin-dependent mitophagy[J]. Mol Cell, 2013, 50(6): 831-843. PMID: 23685073. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.04.012.

[10] de Leeuw N, Bulk S, Green A, et al. *UBE2A* deficiency syndrome: mild to severe intellectual disability accompanied by seizures, absent speech, urogenital, and skin anomalies in male patients[J]. Am J Med Genet A, 2010, 152A(12): 3084-3090. PMID: 21108393. DOI: 10.1002/ajmg.a.33743.

[11] Giugliano T, Santoro C, Torella A, et al. *UBE2A* deficiency in two siblings: a novel splicing variant inherited from a maternal germline mosaicism[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(3): 722-726. PMID: 29283210. DOI: 10.1002/ajmg.a.38589.

[12] Ma D, Tan J, Zhou J, et al. A novel splice site mutation in the *UBE2A* gene leads to aberrant mRNA splicing in a Chinese patient with X-linked intellectual disability type Nascimento[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(11): e976. PMID: 31566921. PMCID: PMC6825863. DOI: 10.1002/mgg3.976.

[13] Jia W, Hu Q, Wu Y, et al. A novel *UBE2A* mutation in a Chinese family with X-linked intellectual disability[J]. J Gene Med, 2020, 22(8): e3191. PMID: 32222108. DOI: 10.1002/jgm.3191.

[14] Yan S, Wang Y, Chen Y, et al. A novel *UBE2A* splice site variant causing intellectual disability type Nascimento[J]. Clin Case Rep, 2022, 10(7): e5990. PMID: 35846913. PMCID: PMC9272217. DOI: 10.1002/ccr3.5990.

[15] Gao Q, Tian R, Han H, et al. PINK1-mediated Drp1^{S616} phosphorylation modulates synaptic development and plasticity via promoting mitochondrial fission[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 103. PMID: 35422062. PMCID: PMC9010405. DOI: 10.1038/s41392-022-00933-z.

[16] Li S, Xiong GJ, Huang N, et al. The cross-talk of energy sensing and mitochondrial anchoring sustains synaptic efficacy by maintaining presynaptic metabolism[J]. Nat Metab, 2020, 2(10): 1077-1095. PMID: 33020662. PMCID: PMC7572785. DOI: 10.1038/s42255-020-00289-0.

[17] Stevenson RE, Chudley AE, Srivastava AK, et al. *UBE2A*-related X-linked intellectual disability[J]. Clin Dysmorphol, 2019, 28(1): 1-6. PMID: 30179896. PMCID: PMC6279472. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000242.

[18] Miao S, Chen R, Ye J, et al. The angelman syndrome protein *Ube3a* is required for polarized dendrite morphogenesis in pyramidal neurons[J]. J Neurosci, 2013, 33(1): 327-333. PMID: 23283345. PMCID: PMC6618628. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2509-12.2013.

[19] 尹飞. 重视儿童智力障碍或全面发育迟缓的病因学诊断[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(11): 804-805. PMID: 30392202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.11.002.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）