·个案报道·

NFIX 基因变异致过度生长、巨头和智力障碍 1 例并文献复习

李思秀，邓佳，王燕娟，张婧，刘平，胡文广

电子科技大学医学院附属妇女儿童医院，成都市妇女儿童中心医院儿童神经内科，四川 成都 610073

关键词： *NFIX* 基因；过度生长；Malan 综合征；Marshall-Smith 综合征；全外显子组测序

中图分类号：R725.9 **文献标识码：**C **文章编号：**1008-6579(2024)05-0572-04 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0591

过度生长综合征(overgrowth syndromes)是一组以身材高大(≥+2*s*)加其他可变特征的罕见遗传性综合征，其中以 Sotos 综合征、Weaver 综合征、Perlman 综合征、Beckwith-Wiedemann 综合征、Simpson-Golabi-Behmel 综合征和 PIK3CA 相关综合征等最常见[1]。近年来研究发现，*NFIX* 基因(OMIM * 164005)变异不仅可引起 Marshall-Smith 综合征(OMIM # 602535)，特征为骨骼加速成熟、生长发育障碍、发育迟缓和特征性面部畸形，还会导致 Sotos 样过度生长及其他表型，被命名为 Malan 综合征(OMIM # 614753)[2]。至今全球已报道 99 例患者[2-12]，患病率约为 $1/10^6$[2-4]，仅 1 例中文个案报道[7]。本研究对 1 例表现为过度生长、巨头、智力障碍的患儿进行全外显子测序及 Sanger 位点验证，确诊其为 *NFIX* 新生变异导致的 Malan 综合征，并总结基因型及表型特点，旨在提高临床医师对 Malan 综合征及 *NFIX* 基因变异的认识。

1 临床资料

患儿，女，6 岁，因“运动、智力发育迟缓”就诊。表现为语言及智力重度迟缓，运动轻度迟缓。G1P1，足月剖宫产(社会因素)，出生体重 4.1kg(+1*s*～+2*s*)，身长 55cm(>+3*s*)，头围 36.8cm(>+2*s*)，否认出生窒息抢救史；4 月龄抬头，8 月龄独坐，1 岁 8 月走路；现会扶上下楼梯，不会说话，对噪音有莫名恐惧感；既往有高热惊厥史。父母非近亲结婚，家族史无特殊。体格检查：体重 22.5kg(−1*s*～+1*s*)，身高 127cm(>+2*s*)，巨头 55.2cm(>+3*s*)，瘦长身材(见图 1a)，特殊面容(三角形脸、前额突出、下唇外翻、小下颌)(见图 1b)，手指细长，心肺腹检查未见异常，四肢肌张力低下，腱反射正常，病理反射未引出。辅助检查：头颅 MRI 示左颞极蛛网膜囊肿(见图 1c)。脑电图：醒睡期双侧中央顶区尖慢波。

为进一步明确病因，征求家长同意后采集患儿及其父母外周血各 2mL 委托合作机构赛福基因进行家系全外显子测序。结果显示 *NFIX* 基因 2 号外显子 c.583+2T>G 剪接位点变异，经 Sanger 测序验证为新生变异(见图 1d)。该位点未在 ExAC、gnomAD、千人基因组亚洲人群数据库中检出；HGMD、ClinVar 数据库中未见报道；预测可能激活无义介导的 mRNA 降解，从而影响蛋白质功能；据 ACMG 指南[13]评级为致病性变异。该患儿确诊为 *NFIX* 基因新生变异致 Malan 综合征。本研究经过成都市妇女儿童中心医院伦理委员会审查[2023(28)]。

2 讨 论

以“Malan syndrome”或“Malan 综合征”和“NFIX”为关键词在知网、万方、OMIM、PubMed 等国内外数据库查阅，检索时间为建库至 2023 年 5 月 30 日。文献检索出 Malan 综合征 99 例[2-12]，加本例共 100 例，4 例中国人病例[6-8]。73 例为 *NFIX* 基因变异，76.7%位于 2 号外显子内(56/73)；27 例涉及染色体 19p13.2 不同大小微缺失[2-12]。无明确热点变异，4 例中国患儿变异位点分别是 c.583+2T>G、c.729delT[6]、c.613C>T[7] 和 19p13.2-13.13(12,157,839-13,518,462)缺失[7]。变异类型包括错义、无义、移码、剪接位点变异和染色体微缺失[2-12]。67 例新生变异，6 例来自 3 个不相关家庭

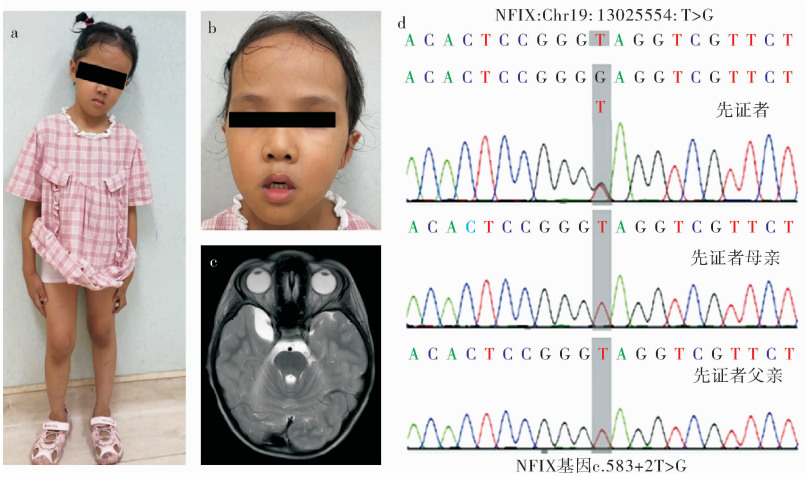
基金项目：四川省科技厅课题(2023JDKP0070)；成都市医学科研课题(202306013918)；成都市高水平临床重点专科建设项目(2022)

作者简介：李思秀(1982-)，女，副主任医师，博士学位，主要从事儿童神经系统疾病及神经发育性疾病的诊治。

通信作者：胡文广，E-mail：hwg8432@sina.com

因亲代嵌合致 Malan 综合征，变异位点为 c. 346C>T、c. 386G>C 和 c. 694C>T[3,9-10]，分别为父亲嵌合体致三姐妹均患病[9]，两姐妹同时患有 Malan 综合征和部分 *NFIX* 缺失（提示亲代存在生殖腺嵌合体）[10]，1 例患儿的变异来自表型正常但存在学习和行为问题的母亲[3]，提示遗传咨询的重要性。

据已有详细描述个体的临床表型[3-12]，总结见表 1。除涉及染色体 19p13. 2 微缺失个体较 *NFIX* 基因变异个体痫性发作/脑电图异常更多见外，没有发现两者在生长模式、智力障碍、面部特征或骨骼表现方面有明显差异。寿命似乎不受影响，已报道的最年长病例已 45 岁。Yan 等[8]未详细描述个体特征，其余 3 例中国患儿均与典型 Malan 综合征表型一致：过度生长（2 例）、巨头、特殊面容、全面发育迟缓（以智力障碍更突出）、肌张力减低（2 例）、头颅结构异常（脑室扩张 2 例，胼胝体发育不全 1 例，既往未见报道的颞极蛛网膜囊肿 2 例）[6-8]。考虑到蛛网膜囊肿是一种头颅结构的良性改变，也将其归类为非特异性头颅结构异常。



注：图 a 为瘦长身材（骨骼异常）；图 b 为巨头、三角形脸、前额突出、下唇外翻、小下颌（典型面部特征）；图 c 为右颞极蛛网膜囊肿；图 d 为患儿 *NFIX* 基因 c. 583+2T>G 新生剪接位点变异，患儿父亲和母亲该位点无变异。

图 1　*NFIX* 基因变异（c. 583+2T>G）致 Malan 综合征患儿典型颜面外观特征、头颅 MRI 改变和家系 Sanger 测序图

Fig. 1　Typical facial and appearance features, brain MRI changes, and pedigree Sanger sequencing of the Malan syndrome patient with *NFIX* gene variant (c. 583+2T>G)

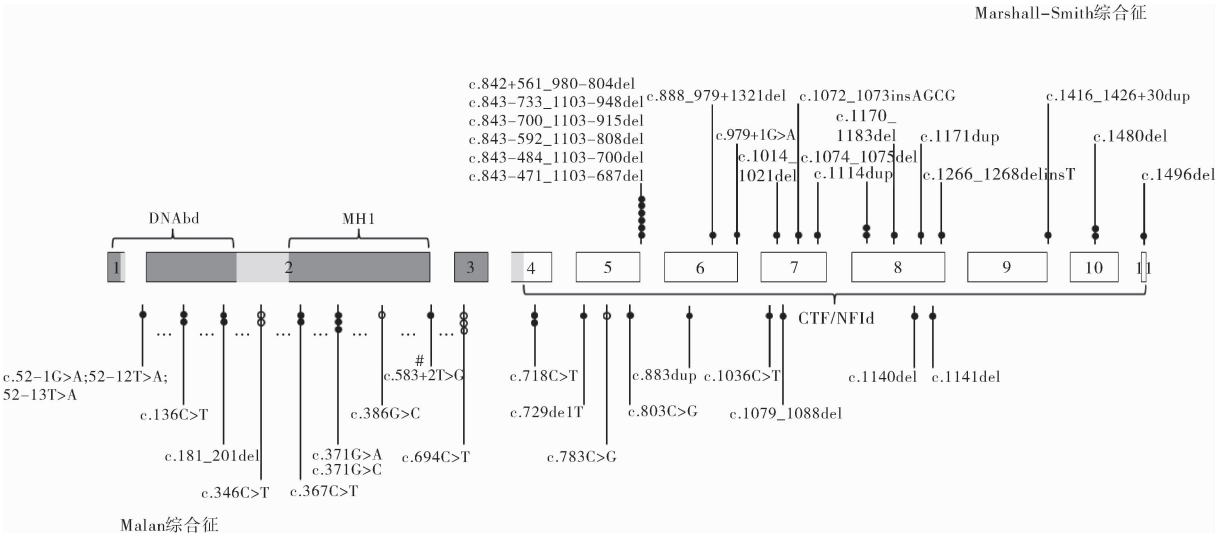
表 1　*NFIX* 基因变异致 Malan 综合征的临床特征

Tab. 1　Clinical characteristics of Malan syndrome caused by *NFIX* gene variants

临床特征	基因内变异（阳性人数/总人数）	微缺失（阳性人数/总人数）	总结
过度生长			
出生体重>+2*s*	7/68	6/23	90%出生体重超过平均值，14. 3%出生身长>+2*s*，
生后身高>+2*s*	39/71	15/26	55. 7%生后身高>+2*s*，80%骨龄提前 1 岁及以上。
颜面外观畸形			
巨头	60/71	18/26	80. 4%巨头。
有辨识度的面容	69/70	27/27	三角形脸（84%）、前额突出（96%）、短鼻/鼻孔前倾（48%），下唇外翻（54%）、小下颌/下颌前凸（74. 5%）、蓝色巩膜（28. 7%）。
骨骼异常	54/71	18/27	瘦长体型（66. 3%）、手指细长（61%），也可见脊柱侧凸、漏斗胸或鸡胸等。
其他			高腭弓、牙齿拥挤、头发稀疏、皮肤松弛、面部不对称。
神经发育异常			
智力障碍	73/73	27/27	100%存在，不同程度智力障碍。
行为异常			
自闭症特征	31/66	7/24	59. 3%的行为焦虑，42. 2%自闭症特征。
行为焦虑	46/68	8/23	
痫性发作/EEG 异常	18/66	12/27	32. 6%，更常见于涉及 19p13. 2 微缺失人群。
头颅结构异常	31/60	13/21	54. 3%，非特异性，脑室扩张、胼胝体发育不全、Chiari 畸形和较少见的脑萎缩。
肌张力减低	46/69	21/27	72%肌张力低下。
眼睛异常	55/70	20/26	78. 6%斜视和屈光障碍（近视、远视和散光），21. 2%视神经发育不全、眼球震颤少见。
心血管异常	7/70	2/26	3 例主动脉扩张、1 例肺动脉扩张，5 例二尖瓣反流。

NFIX 基因位于染色体 19p13.2 上，包含 11 个外显子，编码一种属于核因子 I 家族的转录因子，在脑和肌肉骨骼发育过程中参与信号转导和转录调控[14-16]。致 Malan 综合征的 *NFIX* 基因变异中，错义变异主要位于 DNA 结合和二聚体结构域，变异表达的异常蛋白可能无法进入细胞核，或无法结合 DNA，进而引起单倍体不足[4]。其他的致病变异，预测提前终止密码子大多位于 mRNA 的 5′部分，这些变异的 mRNA 很可能被无义介导的衰变清除而导致单倍体不足[4]。有研究认为过度生长、特殊面容、骨骼异常表型与 *NFIX* 基因在软骨膜中高表达有关，可促进软骨成骨发生[4]。也有学者推测 Malan 综合征的骨骼异常症状可能是由 NFI 蛋白与 Sloan-Kettering 癌基因 SKI 相互作用所致[3]。Driller 等[17]将大鼠的 *NFIX* 基因敲除发现大鼠出现脑室扩张和胼胝体发育不全，进一步提示 *NFIX* 基因对大脑发育的重要性。*NFIX* 基因变异诱发癫痫的机制未知，有研究认为微缺失个体痫性发作患病率增加可能是由于邻近基因 CACNA1A 紊乱所致[12]。

NFIX 基因变异除引起 Malan 综合征这种超罕见常染色体显性遗传过度生长障碍外，还可引起 Marshall-Smith 综合征，突出的区别在于生长发育模式、面部特征和表型严重性[18]。过去 Marshall-Smith 综合征因骨龄大多提前也被错误归类为过度生长综合征，但其生长模式在产前和产后有显著差异[3]。20% Marshall-Smith 综合征新生儿出生体重＜P_3，几乎所有个体生后身高＜P_3，几乎无巨头，因此在面部形态上与 Malan 综合征有很大不同，表现为眼球突出、面中部发育不全和小下颌[17]。其他表型上，Marshall-Smith 综合征的智力低下及语言障碍更严重[18]，少数个案报道易发生严重呼吸困难致早期死亡[19-20]，提示 Marshall-Smith 综合征的表型可能更严重，预后更差。基因型与表型相关性的研究发现两者存在显著差异（见图 2）；不同于引起 Malan 综合征的变异多局限于编码 DNA 结合和二聚结构域基因的 5′部分，致 Marshall-Smith 综合征的变异只在 DNA 结合和二聚体结构域外的编码区发现，特别是在外显子 6-8 中，c 端转录激活或抑制结构域异常，会逃脱无义介导的 mRNA 衰变，表达异常蛋白，提示这可能是通过显性负性效应所致[2-3]。



注：转录本号 NM_001271043.2，来源 https://databases.lovd.nl/shared/variants/NFIX/；外显子和内含子按比例显示；上方为致 Marshall－Smith 综合征的 NFIX 基因变异位点，下方为致 Malan 综合征的变异位点；＃为本病例变异位点，直线上○为亲代嵌合致 Malan 综合征变异位点，直线上○和●个数为病例数，…表示中间省略若干单个病例变异位点；深灰色表示 MH1（MAD 同源 1）结构域和 N 端 DNA 结合（DNAbd）结构域，浅灰色表示基因可能的 DNA 结合和二聚化区域，白色表示 CAAT-box 转录因子-核因子 I（CTF-NFI）结构域。

图 2 Malan 综合征和 Marshall-Smith 综合征 *NFIX* 基因变异结构图

Fig. 2 Cartoon of *NFIX* gene variants in Malan and Marshall-Smith syndrome

综上，*NFIX* 基因变异可导致两种表型和预后截然不同的综合征，Malan 综合征和 Marshall-Smith 综合征。前者以过度生长、巨头、前额突出、三角形脸、智力障碍和行为问题为特征，寿命似乎不

受影响；后者以发育迟缓、更严重的智力障碍、眼球突出、面中部发育不全和小下颌、呼吸困难为特征，且早期死亡率高；基因型与表型存在显著相关性。

参考文献

[1] Brioude F, Toutain A, Giabicani E, et al. Overgrowth syndromes - clinical and molecular aspects and tumour risk[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(5): 299-311.

[2] Malan V, Rajan V, Thomas S, et al. Distinct effects of allelic *NFIX* mutations on nonsense-mediated mRNA decay engender either a Sotos-like or a Marshall-Smith syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2010, 87(2): 189-198.

[3] Priolo M, Schanze D, Tatton-Brown K, et al. Further delineation of Malan syndrome[J]. Hum Mutat, 2018, 39(9): 1226-1237.

[4] Tabata K, Iida A, Takeshita E, et al. A novel pathogenic *NFIX* variant in a Malan syndrome patient associated with hindbrain overcrowding[J]. J Neurol Sci, 2020, 412: 116758.

[5] Macchiaiolo M, Panfili FM, Vecchio D, et al. A deep phenotyping experience: Up to date in management and diagnosis of Malan syndrome in a single center surveillance report[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 235.

[6] Dong HY, Zeng H, Hu YQ, et al. 19p13.2 Microdeletion including *NFIX* associated with overgrowth and intellectual disability suggestive of Malan syndrome[J]. Mol Cytogenet, 2016, 9: 71.

[7] 禹超南，吕楠，李东晓，等. *NFIX* 基因新发变异致 Malan 综合征 1 例并文献复习[J]. 中国临床案例成果数据库，2022，4(1)：e06082.
Yu CN, Lyu N, Li DX, et al. A case report and literature review of Malan syndrome caused by a new gene variation of *NFIX*[J]. Chinese Medical Case Repository, 2022, 4(1): e06082. (in Chinese)

[8] Yan H, Shi Z, Wu Y, et al. Targeted next generation sequencing in 112 Chinese patients with intellectual disability/developmental delay: Novel mutations and candidate gene[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 80.

[9] Sihombing NRB, Winarni TI, Bokhoven Hv, et al. Pathogenic variant in *NFIX* gene affecting three sisters due to paternal mosaicism[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(11): 2731-2736.

[10] Hancarova M, Havlovicova M, Putzova M, et al. Parental gonadal but not somatic mosaicism leading to *de novo* *NFIX* variants shared by two brothers with Malan syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(10): 2119-2123.

[11] Bellucco FT, Mello CB, Meloni VA, et al. Malan syndrome in a patient with 19p13.2p13.12 deletion encompassing *NFIX* and *CACNA1A* genes: Case report and review of the literature[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(12): e997.

[12] Jezela-Stanek A, Kucharczyk M, Falana K, et al. Malan syndrome (Sotos syndrome 2) in two patients with 19p13.2 deletion encompassing *NFIX* gene and novel *NFIX* sequence variant[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2016, 160(1): 161-167.

[13] 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.

[14] Gurrieri F, Cavaliere ML, Wischmeijer A, et al. *NFIX* mutations affecting the DNA-binding domain cause a peculiar overgrowth syndrome (Malan syndrome): A new patients series[J]. Eur J Med Genet, 2015, 58(9): 488-491.

[15] Harris L, Zalucki O, Clément O, et al. Neurogenic differentiation by hippocampal neural stem and progenitor cells is biased by *NFIX* expression[J]. Development, 2018, 145(3): dev155689.

[16] Rossi G, Antonini S, Bonfanti C, et al. *NFIX* Regulates Temporal progression of muscle regeneration through modulation of myostatin expression[J]. Cell Rep, 2016, 14(9): 2238-2249.

[17] Driller K, Pagenstecher A, Uhl M, et al. Nuclear factorr IX deficiency causes brain malformation and severe skeletal defects[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(10): 3855-3867.

[18] Mulder PA, Balkom IDCv, Landlust AM, et al. Development, behaviour and sensory processing in Marshall-Smith syndrome and Malan syndrome: Phenotype comparison in two related syndromes[J]. J Intellect Disabil Res, 2020, 64(12): 956-969.

[19] Bupp C, Junewick J, Hess JL. A de-novo *NFIX* mutation causes a case of neonatal lethal Marshall-Smith syndrome[J]. Clin Dysmorphol, 2020, 29(4): 214-216.

[20] Herman TE, Siegel MJ. Marshall-Smith syndrome[J]. J Perinatol, 2015, 35(4): 307-309.

收稿日期：2023-06-16　**修回日期**：2023-08-12　**本文编辑**：杨媛媛