

·论著·

NFIA 基因突变致脑畸形伴或不伴尿道缺陷疾病诊治分析



全文二维码



开放科学码

伍 添 吴水华

【摘要】 目的 探讨 1 例 *NFIA* 基因突变致脑畸形伴或不伴尿道缺陷疾病 (brain malformations with or without urinary tract defects, BRMUTD, PMID:25714559) 患者的临床特点和基因突变特征。 **方法** 收集湖南省儿童医院神经外科收治的 1 例 *NFIA* 基因突变致 BRMUTD 患者的临床资料,应用二代测序和 Sanger 测序技术对其进行基因突变分析,并通过文献检索,对有关 *NFIA* 基因突变及染色体 1p32-p31 缺失、临床表现为脑畸形伴或不伴尿道缺陷疾病相关文献共 27 例病例进行复习。 **结果** 患者为女性,表现有胼胝体偏小、脑室扩大、智力发育落后、颅缝早闭、小脑扁桃体下疝 (又称 Chiari 畸形)、肝功能异常等多系统问题;基因检测结果显示患者携带 *NFIA* 基因 c. 1051C > T (p. Arg351 *) 的杂合突变,该突变是新发突变,且在 gnomAD 数据库与 ExAC 数据库中未见报道;生物学信息分析软件分析预测提示为致病突变。通过检索文献数据库,联合本中心 1 例患者,共纳入 27 例脑畸形伴或不伴尿道缺陷疾病患者的临床特点与基因突变特征,其中男女比例为 15 : 12,其中胼胝体异常 (24/27)、脑室扩大 (23/27)、巨头畸形 (22/27)、狭颅症 (5/27)、发育迟滞 (25/27)、Chiari 畸形 (7/27)、泌尿系统疾病 (10/27) 较为常见。 **结论** *NFIA* 基因突变新的致病位点 c. 1051C > T (p. Arg351 *) ,丰富了 *NFIA* 的突变谱,通过分析脑畸形伴或不伴尿道缺陷疾病患者临床表现分析,加深了对脑畸形伴或不伴尿道缺陷疾病的认识。

【关键词】 *NFIA* 基因; 颅缝早闭; 脑畸形伴或不伴尿道缺陷疾病

【中图分类号】 R394.112 R695.3 R651

Brain malformation with or without urethral defect due to *NFIA* gene mutation: one case report with a literature review. Wu Tian, Wu Shuihua. Department of Neurosurgery, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China. Corresponding author: Wu Shuihua, Email: 292454021@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics and gene mutation status of a child with brain malformation with or without urethral defects due to *NFIA* gene mutation and improve the understanding of the disease. **Methods** Clinical data were collected from a child with brain malformations with or without urethral defects due to *NFIA* gene mutation. Next-generation and Sanger sequencing technologies were utilized for examining the mutations. And a literature search was performed for reviewing the medical records of 27 cases related to *NFIA* gene mutations and chromosome 1p32-p31 deletions. **Results** The child was a female with multiple system problems of small corpus callosum, enlarged ventricles, retarded mental development, craniosynostosis, Arnold-Chiari malformation and abnormal liver function. Genetic testing indicated that she carried the *NFIA* gene c. 1051C > T (p. Arg351 *) heterozygous mutation, a new mutation and not previously reported in the databases of gnomAD and ExAC; analysis and prediction of biological information analysis software hinted at a pathogenic mutation. Through searching the literature database, one child of our center was added for analyzing clinical characteristics and gene mutation characteristics of a total of 27 children with brain malformations with or without urethral defects. The ratio of male-to-female was 15:12. There were corpus callosum abnormality (24/27), enlarged ventricles (23/27), macrocephaly (22/27), craniosynostosis (5/27), developmental delay (25/27), Arnold-Chiari malformation (7/27) and urinary system disease (10/27). **Conclusion** The new

DOI:10.12260/lxewkzz.2021.09.013

基金项目: 先天性神经系统畸形产前产后一体化防治策略研究及应用推广 (编号:2019SK1010)

作者单位: 湖南省儿童医院神经外科 (湖南省长沙市, 410007)

通信作者: 吴水华, Email: 292454021@qq.com

pathogenic site c. 1051C > T (p. Arg351 *) of *NFIA* gene mutations enriches the mutation spectrum of *NFIA*. By analyzing the clinical manifestations of children with brain malformations with or without urethral defects, we deepens the understanding of brain malformations with or without urethral defects.

【Key words】 *NFIA* gene; premature craniosynostosis; brain malformations with or without urethral defects

脑畸形伴或不伴尿道缺陷疾病 (brain malformations with or without urinary tract defects, BRMUTD, PMID: 25714559), 是指包含 *NFIA* 基因 (OMIM # 600727) 的染色体 1p32-p31 变异 (OMIM # 613735) 的胼胝体发育不全、脑室扩大、神经发育迟缓、Chiari 畸形, 伴或不伴尿路缺陷、肾发育不全、膀胱输尿管反流。导致该疾病的主要原因包括染色体 1p32-p31 缺失、*NFIA* 基因突变、1p32-1p31 染色体易位。回顾相关文献发现该疾病十分罕见, 目前仅有不到 30 例 BRMUTD 被报道, 而由 *NFIA* 基因突变导致该疾病的案例报道更为少见^[1]。本研究回顾性分析湖南省儿童医院神经外科收治的 1 例 *NFIA* 基因突变致 BRMUTD 患者的临床资料, 并结合文献复习, 探讨 BRMUTD 的临床表现与基因突变特征, 加深对 BRMUTD 的理解认识, 提高该疾病的诊断率。

材料与方法

患者女, 9 个月, 因“头颅外观畸形”于湖南省儿童医院神经外科住院治疗。患者系第一胎第二产, 足月, 顺产, 出生时体重 4.25 kg, 否认宫内窘迫和窒息病史。出生后第 2 天因皮肤黄疸于湖南省妇幼保健院住院 5 天。母亲孕时 29 岁, 父亲 31 岁, 身体健康, 非近亲结婚, 家族无类似病史。否认孕期吸烟、酗酒、滥用药物病史。母亲孕中期 MRI 提示胎儿双侧大脑半球对称, 前后径约 10.9 cm, 左右径约 8.9 cm, 右侧侧脑室前角外侧异常信号, 疑似室管膜下囊肿。孕期行唐氏筛查均提示低风险。

体格检查: 体重 10.1 kg, 头围 48.5 cm, 前囟大小约 0.3 cm × 0.2 cm, 神志清楚, 头颅狭长, 前额及后枕部突出, 双侧颞部扁平 (图 1)。心、肺、腹均未

见明显异常, 四肢肌张力正常, 巴氏征阴性, 脑膜刺激征阴性。



图 1 BRMUTD 患者头面部正位、侧位照

Fig. 1 Frontal and lateral views of the child's head and face

辅助检查: 头颅 CT 提示头颅狭长, 前囟稍小, 矢状缝基本闭合, 小脑扁桃体稍变尖下移, 超过枕骨大孔下缘约 4 mm, 胼胝体偏小, 双侧侧脑室前角稍扩张, 余脑室正常 (图 2)。韦氏智力测试: 患者智力发育水平一般, 相当于 33 周小儿水平, 智力测试得分为 82 分, 为边缘水平。泌尿系统彩超: 未见明显异常。血常规、肾功能、电解质未见明显异常。肝功能: 谷丙转氨酶: 50.5 IU/L, 谷草转氨酶 71.3 IU/L, 血脂正常, 肝纤维化无创检测提示正常。

基因检测方法: 采用全外显子组测序, 基于 NovaSeq 6000 技术测序平台, 采用 IDT xGen Exome Research Panel 进行捕获建库, 双末端 (Paired-End) 测序策略。Raw data > 10G, Q30 ≥ 80%。

生物信息分析与变异筛选流程: 测序仪下机原始数据使用 bcl2fastq 将 .bcl 文件转换成 .fastq 文件, 并使用 BWA, Samtools 和 Picard 软件将 reads 比对到人类参考基因组 GRCh38/hg38, 生成的 .bam 文件采用 GATK 系列软件进行局部重新比对, 重复序列去除并进行变异检出。使用 Annovar 对 .vcf 变异文件进行变异注释。致病变异位点筛选原则: ①筛

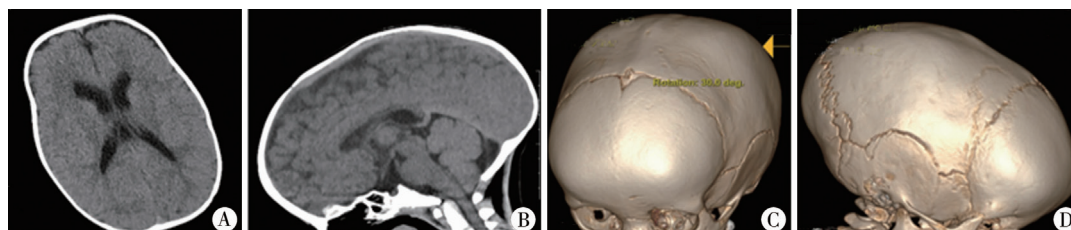


图 2 BRMUTD 患者头颅 CT 表现 注 A: 无明显脑积水; B: 胼胝体发育不良; C、D 头颅狭长, 提示矢状缝早闭

Fig. 2 Cranial CT findings of the child

选出外显子区变异、非同义突变位点。②ExAC_EAS、ExAC_ALL、1000Genomes、gnomAD等数据库中未见正常人携带或携带率小于5%。③参考dbSNP、OMIM、HGMD、ClinVar等多种数据库对致病变异位点进行评估。④使用SIFT、Polyphen2、LRT、MutationTaster、FATHMM等多种蛋白功能预测软件进行基因变异导致蛋白功能变化的预测。根据ACMG分类指南以及病人的临床表型进行致病变异的筛选。使用二代测序技术检出与患者临床表型相关的致病变异位点,采用一代Sanger测序技术对双亲样本同时进行验证。

检索PubMed、SpringerLink、Google Scholar、中国知网、万方、中国生物医学文献和维普数据库。检索关键词:染色体1p32-p31缺失综合征(chromosome 1p32-p31 deletion syndrome);*NFIA*(*NFIA* gene);颅缝早闭(craniosynostosis);脑畸形伴或不伴尿道缺陷疾病(cerebral malformation with or without urethral defect)。

纳入标准:有关*NFIA*基因突变及染色体1p32-p31缺失导致的BRMUTD;排除标准:①同一作者、医院、研究所、数据库重复报道的数据;②患者临床资料不清楚或未描述临床症状。最终共27例患者(含本研究病例)纳入本次研究。对纳入本研究病例的背景资料、临床症状、基因突变特征进行回顾性分析。

结 果

本院1例患者完善基因检查结果显示:患者*NFIA*基因携带突变c.1051C>T(p.Arg351*),通过家系验证,发现该突变是新发突变。生物学信息分析软件Mutation Taster分析预测蛋白功能的结果提示为致病突变。

27例患者具体临床表现见表1。其中男女比例为15:12,临床表现主要包括胼胝体异常(24/27)、脑室扩大(23/27)、巨头畸形(22/27)、狭颅症(5/27)、发育迟滞(25/27)、Chiari畸形(7/27),伴有尿道缺陷相关泌尿系统疾病(10/27),变异来源包括新发突变、家族遗传及母系遗传3种。处理方式以对症处理为主,并定期随访患者预后,目前暂无死亡病例。

讨 论

BRMUTD是指由*NFIA*基因变异所致的脑发育

畸形和(或)泌尿系统异常,是一种罕见的常染色体隐性遗传病。BRMUTD的临床症状涉及多系统(智力发育落后、头颅畸形、泌尿系障碍),通过基因检测可确诊该疾病。通过对文献的总结发现BRMUTD疾病主要涉及染色体1p32-p31缺失、*NFIA*基因突变以及1p32-1p31染色体易位,本例患者存在胼胝体偏小、脑室扩大、智力发育落后、颅缝早闭、Chiari畸形以及肝功能异常,符合BRMUTD的临床特征,通过家系全外显子基因检查发现属于*NFIA*基因突变,同时突变c.1051C>T(p.Arg351*)位点为新发位点,同时进一步论证了狭颅症为BRMUTD的一种表现形式。

BRMUTD的发现主要是因为大家对NFI蛋白认识的逐步加深。1982年首次报道了NFI蛋白及其体外作用,并证实NFI蛋白在DNA复制过程中起重要作用^[17];das Neves等构建*NFIA*基因敲除小鼠并对其进行表型分析,发现*NFIA*基因低表达会导致小鼠脑积水以及胼胝体发育不全。2007年Lu等^[16]通过构建*NFIA*(-/-)与*NFIA*(+/-)小鼠的实验发现,*NFIA*单倍体不足会导致一种涉及人类中枢神经系统的综合征以及泌尿系统缺陷,从而提出了BRMUTD。BRMUTD的临床表型复杂多样,主要表现为:①神经系统:胼胝体异常、脑室增大、Chiari畸形、癫痫发作、发育迟滞或认知障碍;②泌尿系统:反复尿路感染、膀胱输尿管反流、肾积水、脊髓拴系综合征等;③其他特征包括较罕见的斜视,大理石样皮肤或颅缝早闭。根据患者目前临床症状来看,对BRMUTD的疾病表现需进一步随访并总结,特别是在泌尿系统方面。

本例患者具有颅缝早闭的临床特征,显示*NFIA*基因突变可能对颅缝早闭具有一定的影响。颅缝早闭症状罕见,在2014年Rao^[7]报告的1例*NFIA*基因微缺失(1p32.1p31.3 1Mb)患者中曾提出该类患者颅缝早闭的临床表型可能与*NFIA*基因缺陷有关,而这一假设得到Nyboe等^[6]的证实:在一个携带*NFIA*基因缺失(p.Pro365Hisfs*)的家庭中,4名家庭成员中有3名出现颅缝早闭,提示*NFIA*基因缺陷与颅缝早闭有关,但是否不完全外显暂未被确定。本研究报道了1例因*NFIA*基因突变所致的BRMUTD,该患者具有颅缝早闭的表型,进一步确定了*NFIA*基因与颅缝早闭之间的关系,同时扩大了大家对狭颅症诊疗的认识。

表 1 BRMUTD 患者的临床表现

Table 1 Clinical manifestations of BRMUTD children

突变特征	病例编号	性别	年龄	异常类型	胼胝体异常	脑室扩大	巨头畸形	狭颅症	发育迟滞	Chiari 畸形	泌尿系统疾病	其他特征	变异来源
点突变	1 ^[2]	女	17 岁	杂合移码突变 c. 159_160dupCC (p. Gln54Pro * 49)	+	+	+	-	+	+	-	肥胖;多囊卵巢	新发突变
	2 ^[2]	女	7 岁	杂合突变 c. 205C > T (p. Arg69 *)	+	+	+	-	+	-	+	畏光, 双侧听力丧失;	母体遗传
	3 ^[2]	女	35 岁	杂合突变 c. 205C > T (p. Arg69 *)	-	-	+	-	-	+	-	甲状腺功能亢进	/
	4 ^[2]	男	6 岁	杂合突变 c. 205C > T (p. Arg69 *)	+	+	+	-	+	-	/	巨大儿;糖尿病自闭症	新发突变
	5 ^[3]	男	5 岁	杂合移码突变 c. 1094delC (p. Pro365Hisfs * 32)	+	+	+	/	+	-	+	/	新发突变
	6 ^[1]	男	5 岁	杂合突变 c. 1051C > T (p. Arg83 *)	+	+	+	/	+	-	+	自闭症	新发突变
	7	女	9 个月	杂合突变 c. 1051C > T (p. Arg351 *)	+	+	+	+	+	+	-	巨大儿;肝功能异常;血管瘤	新发突变
染色体 1p32-p31 片段缺失或 NFIA 基因内缺失	8 ^[4]	女	9 岁	1p32.1p31.3 1Mb	+	+	+	-	+	/	-	斜视	家族遗传
	9 ^[4]	女	37 岁	1p32.1p31.3 1Mb	+	+	+	-	+	/	-	共济失调	家族遗传
	10 ^[5]	女	1 岁	NFIA 基因内缺失 99kb	/	/	/	-	+	/	-	/	家族遗传
	11 ^[5]	男	/	NFIA 基因内缺失 99kb	/	/	/	-	+	/	+	面肌痉挛	家族遗传
	12 ^[5]	女	13 岁	NFIA 基因内缺失 109kb	+	+	+	+	+	-	-	多小脑回畸形	家族遗传
	13 ^[7]	男	10 岁	NFIA 基因内缺失 109kb	+	+	+	-	+	+	+	/	家族遗传
	14 ^[6]	男	6 岁	NFIA 基因内缺失 109kb	+	+	+	+	+	+	-	/	家族遗传
	15 ^[6]	男	42 岁	NFIA 基因内缺失 109kb	+	-	+	+	-	-	+	大脑镰缺如	家族遗传
	16 ^[7]	女	8 岁	NFIA 基因内缺失 102kb	+	+	+	+	+	/	+	抑郁	新发突变
	17 ^[8]	女	25 岁	NFIA 基因内缺失 254kb	+	+	+	/	+	/	-	甲状腺功能减退	/
	18 ^[9]	男	6 个月	1p32.3p31.3 11.84Mb	+	+	-	-	+	-	-	脑白质软化;隐睾;睾丸积液	/
	19 ^[10]	女	3 岁	1p32.3p31.32 12Mb	+	+	+	-	+	+	+	脊髓栓系综合征	/
	20 ^[10]	男	11 个月	1p32.3p31.2 12Mb	+	+	-	-	+	-	+	脊髓栓系综合征;偏瘫;腹股沟斜疝;隐睾	/
染色体易位	21 ^[11]	女	10 岁	1p32.2p31.3 9.45Mb	/	-	+	-	+	-	-	脑室出血;颅内动脉瘤	/
	22 ^[12]	女	6 个月	1p32.2p31.3 4.93Mb	+	+	+	-	+	-	-	后颅窝囊肿	/
	23 ^[13]	女	/	1p32.3p31.1 22.2Mb	+	+	+	-	+	-	-	外生殖器发育不良	/
	24 ^[14]	男	6 个月	1p32.2p31.31 22.9Mb	+	+	+	-	+	-	-	脑室出血;隐睾	/
	25 ^[15]	男	12 岁	1p32.2p31.3 8.5Mb	+	+	/	-	+	-	/	moyamoya 病	/
	26 ^[16]	女	6 岁	易位 46,XX,t(1;20) (p31.3;q13.31)	+	+	+	/	/	+	+	/	新发突变
	27 ^[16]	男	8 岁	易位 46,XY,t(1;2) (p31.3;q13.31)	+	+	+	/	+	/	-	蛛网膜下腔出血	新发突变

注:[+]存在;[-]不存在;[/]未提及

参考文献

- Iossifov I, Ronemus M, Levy D, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum[J]. *Neuron*, 2012, 74(2):285-299. DOI:10.1016/j.neuron.2012.04.009.
- Revah-Politi A, Ganapathi M, Bier L, et al. Loss-of-function variants in NFIA provide further support that NFIA is a critical gene in 1p32-p31 deletion syndrome: A four patient series[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(12):3158-3164. DOI:10.1002/ajmg.a.38460.
- Negishi Y, Miya F, Hattori A, et al. Truncating mutation in NFIA causes brain malformation and urinary tract defects[J]. *Hum Genome Var*, 2015, 2:15007. DOI:10.1038/hgv.2015.7.
- Bayat A, Kirchhoff M, Madsen CG, et al. Familial craniofacial abnormality and polymicrogyria associated with a microdeletion affecting the NFIA gene[J]. *Clin Dysmorphol*, 2017, 26(3):148-153. DOI:10.1097/MCD.000000000000182.
- Hollenbeck D, Williams CL, Drazba K, et al. Clinical relevance of small copy-number variants in chromosomal microarray clinical testing[J]. *Genet Med*, 2017, 19(4):377-385. DOI:10.1038/gim.2016.132.
- Nyboe D, Kreiborg S, Kirchhoff M, et al. Familial craniosynostosis associated with a microdeletion involving the NFIA gene[J]. *Clin Dysmorphol*, 2015, 24(3):109-112. DOI:10.1097/MCD.000000000000079.
- Rao A, O'Donnell S, Bain N, et al. An intragenic deletion of the NFIA gene in a patient with a hypoplastic corpus callosum, craniofacial abnormalities and urinary tract defects[J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(2-3):65-70. DOI:10.1016/j.ejmg.2013.12.011.
- Mikhail FM, Lose EJ, Robin NH, et al. Clinically relevant single gene or intragenic deletions encompassing critical neurodevelopmental genes in patients with developmental delay, mental retardation, and/or autism spectrum disorders[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(10):2386-2396. DOI:10.1002/ajmg.a.34177.
- 万瑞平, 朱晓丹, 张美波, 等. 染色体 1p32-p31 缺失综合征 1 例报告并文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(12):26-29. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2018.12.006.
Wan RP, Zhu XD, Zhang MB, et al. Chromosome 1p32-p31 deletion syndrome: one case report with a literature review[J]. *Clinical Pediatrics*, 2018, 36(12):26-29. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2018.12.006.
- Campbell CG, Wang H, Hunter GW. Interstitial microdeletion of chromosome 1p in two siblings[J]. *Am J Med Genet*, 2002, 111(3):289-294. DOI:10.1002/ajmg.10595.
- Labonne JD, Shen Y, Kong IK, et al. Comparative deletion mapping at 1p31.3-p32.2 implies NFIA responsible for intellectual disability coupled with macrocephaly and the presence of several other genes for syndromic intellectual disability[J]. *Mol Cytogenet*, 2016, 9:24. DOI:10.1186/s13039-016-0234-z.
- Koehler U, Holinski-Feder E, Ertl-Wagner B, et al. A novel 1p31.3p32.2 deletion involving the NFIA gene detected by array CGH in a patient with macrocephaly and hypoplasia of the corpus callosum[J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(4):463-468. DOI:10.1007/s00431-009-1057-2.
- Chen CP, Su YN, Chen YY, et al. Chromosome 1p32-p31 deletion syndrome: prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization using uncultured amniocytes and association with NFIA haploinsufficiency, ventriculomegaly, corpus callosum hypogenesis, abnormal external genitalia, and intrauterine growth restriction[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2011, 50(3):345-352. DOI:10.1016/j.tjog.2011.07.014.
- Ji J, Salamon N, Quintero-Rivera F. Microdeletion of 1p32-p31 involving NFIA in a patient with hypoplastic corpus callosum, ventriculomegaly, seizures and urinary tract defects[J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(6):267-268. DOI:10.1016/j.ejmg.2014.03.004.
- Prontera P, Rogaia D, Mencarelli A, et al. Juvenile moyamoya and craniosynostosis in a child with deletion 1p32p31: expanding the clinical spectrum of 1p32p31 deletion syndrome and a review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1998. DOI:10.3390/ijms18091998.
- Lu W, Quintero-Rivera F, Fan Y, et al. NFIA haploinsufficiency is associated with a CNS malformation syndrome and urinary tract defects[J]. *PLoS Genet*, 2007, 3(5):e80. DOI:10.1371/journal.pgen.0030080.
- Nagata K, Guggenheimer RA, Enomoto T, et al. Adenovirus DNA replication in vitro: identification of a host factor that stimulates synthesis of the preterminal protein-dCMP complex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79(21):6438-6642. DOI:10.1073/pnas.79.21.6438.

(收稿日期:2021-04-05)

本文引用格式:伍添, 吴水华. NFIA 基因突变致脑畸形伴或不伴尿道缺陷疾病诊治分析[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(9):866-870. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.09.013.

Citing this article as: Wu T, Wu SH. Brain malformation with or without urethral defect due to NFIA gene mutation: one case report with a literature review[J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(9):866-870. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.09.013.