

<Malan 症候群 (NFIXを含む 19p13.2 欠失症候群) >

○概要

1. 概要

19 番染色体短腕 19p13.2 領域の *NFIX* 遺伝子を含む微細欠失または、loss-of-function のバリエーションによるハプロ不全によっておこる症候群である。知的発達症と前頭の突出、三角の顔などの特徴的顔貌を示す。

2. 原因

切断点は様々で、19p13.2 領域の *NFIX* 遺伝子を含む欠失が原因である。新生変異で発症するが生殖細胞系列のモザイクでの発症の報告がある。

3. 症状

中等度から重度の知的発達症 100%、不安や自閉症様などの異常行動 100%、聴覚過敏も多い。体格はスレンダーで特徴的顔貌（目立つ前頭・前頭部の突出/長い三角の顔/目立つ顔、薄い上口唇等）、大頭 (> 2SD) がみられる。骨格では、長い手、漏斗胸、側弯などがみられ、3割で骨折合併の報告がある。眼科異常（屈曲異常、青色強膜、斜視など）などを示す。てんかん、頭部 MRI では側脳室の拡大、脳梁の低形成、キアリ奇形 I 型などがみられる。心疾患の合併はすくない。

4. 治療法

症状が多岐にわたるため各々に対応した治療が必要である。定期的な身長、体重、頭囲測定。小児神経、整形外科、眼科などのフォローが望ましい。特に骨折症例では骨密度の測定や骨粗しょう症の望ましい。遺伝学的診断に基づく遺伝カウンセリングが欠かせない。

5. 予後

知的発達症の重症度や、てんかん、心疾患の有無による。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

不明である。

2. 発病の機構

患者のほぼ全ては生殖細胞系列における新生変異によって生じると考えられている。

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたり症状が持続する）

5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準あり）

6. 重症度分類

以下の 1) ~ 3) のいずれかに該当する者を対象とする。

難治性てんかんの場合。

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上の場合。

先天性心疾患があり、NYHA 分類で II 度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人のより良い診断・診療体制の構築」研究班
研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

<診断基準>

Definite を対象とする。

Malan 症候群 (*NFIX* を含む 19p13.2 欠失症候群) の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 知的発達症 (IQ 70 未満)
 - II. 行動異常 (不安や自閉症様)
 - III. 特徴的顔貌 (目立つ前頭・前頭部の突出/長い三角の顔/目立つ頤、薄い上嘴唇)
- * I は必須項目。

【小症状】 (合併しうる症状)

- I. 聴覚過敏
- II. 大頭
- III. 骨所見 (長い手、漏斗胸、側弯、骨折など)
- IV. 眼科所見 (屈曲異常、青色強膜、斜視など)
- V. 頭部 MRI 所見 (側脳室の拡大、脳梁の低形成、キアリ奇形 I 型)

B. 検査所見

本症候群に特異的な検査所見はない。以下の所見を認める場合がある。

脳 MRI : 側脳室の拡大、脳梁の低形成、キアリ奇形 I 型

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Sotos syndrome、Weaver syndrome、他の染色体微細構造異常による症候群

D. 遺伝学的検査

何らかの遺伝学的検査により *NFIX* を含む染色体 19p13.2 領域の欠失もしくは *NFIX* の病的バリエントを認める。

<診断のカテゴリー>

Definite : A のうち大症状のいずれかを認め、D の遺伝学的検査所見を満たしたもの。

<重症度分類>

- 1) ~ 3) のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1) 本症候群を原因とする自閉症スペクトラム障害や難治性てんかんに対して投薬を必要とするもの。
 - 2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上の場合。
 - 3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類で II 度以上に該当する場合。

●参考文献●

1. Bellucco FT, de 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. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(12): e997. doi: 10.1002/mgg3.997

2. Klaassens M, Morrogh D, Rosser EM, et al. Malan syndrome: Sotos-like overgrowth with de novo NF1X sequence variants and deletions in six new patients and a review of the literature. *Eur J Hum Genet* 2015;23(5):610–15. Doi: 10.1038/ejhg.2014.162.
3. 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. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):235. doi: 10.1186/s13023-022-02384-9