

# 1例 *IL-10RA* 突变致新生儿期克罗恩病的产前诊断和遗传咨询

朱冬生<sup>1</sup> 丁红珂<sup>2</sup> 熊盈<sup>2</sup> 潘小英<sup>2\*</sup>

(1. 广东省妇幼保健院 儿童保健科, 广东 广州 511442; 2. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 B

克罗恩病(Crohn disease, CD)是一类病因未明的炎症性肠道疾病, 青少年多见。发病高峰年龄为18~35岁。普遍认为CD的病因包括环境因素、遗传因素、肠道微生态和免疫失衡。CD的发生是在遗传和环境因素相互作用下完成的<sup>[1]</sup>。近年发现新生儿时期的CD不完全支持这个理论。因为新生儿接触外部环境很少, 自身基因在发病中起主导作用。近年来, 世界多个中心研究表明, 早期CD, 尤其是出生后1个月发病的, 多为单基因突变引起<sup>[2,3]</sup>。白细胞介素-10(interleukin 10, IL-10)或者白细胞介素-10受体(interleukin 10 receptor, IL-10R)突变, 均可以导致累及整个肠道的CD<sup>[4]</sup>。本例为一曾生育CD患儿的孕妇, 先证者为白细胞介素-10受体 $\alpha$ 链(interleukin 10 receptor alpha chain, IL-10RA)复合杂合突变, 在广东省妇幼保健院行产前诊断, 现总结报道如下。

## 1 病史资料

孕妇女, 年龄27岁, ID号2001001930。孕妇产于2020年8月孕17周时来本院医学遗传中心就诊。就诊时诉于2018年足月顺产1男婴, 出生后反复腹泻, 患儿查血IgG、IgM、IgE均增高, 淋巴细胞亚群异常, 临床考虑炎症性肠病、免疫相关性疾病。患儿经反复治疗无效, 于13个月时夭折。患儿曾在外院(广州嘉检医学检测公司)做高精度临床外显子二代测序, 结果提示患儿为*IL-10RA*复合杂合突变, 父母均为携带者。孕妇到本院后, 先知情同意下建议夫妇双方行突变基因的一代验证。验证结果与外院

检查结果一致后, 建议孕妇行产前诊断, 告知产前诊断的意义和局限性。

## 2 材料与方法

2.1 标本采集 经签署知情同意书及广东省妇幼保健院医学伦理委员会审批, 采集孕妇夫妇外周血2ml(EDTA抗凝)进行相关分子遗传学检测。经过知情同意, 孕妇于孕22周时在超声引导下经腹羊膜腔穿刺术抽取胎儿羊水5~8ml。使用德国Qiagen公司生产的Qiaamp DNA Blood Mini Kit提取试剂盒进行基因组DNA提取。

2.2 高精度医学外显子二代测序 在知情同意下, 对先证者及其父母DNA进行高精度医学外显子二代测序, 由广州嘉检医学检测公司完成。高精度医学外显子二代测序相关基因的编码区使用基于目标区域捕获的方法, 并用二代测序平台测序。检测项目涉及OMIM(在线人类孟德尔遗传数据库)收录的与遗传性疾病相关的4000个基因。检测区间包括5177个相关基因, 74566个编码区, 总共含有12424088个碱基, 平均覆盖深度357+/-125 $\times$ , 大于10 $\times$ 覆盖区间占99.9%, 大于20 $\times$ 覆盖区间占99.8%。根据美国医学遗传学会(American College of Medical Genetics, ACMG)指南(PMID: 25741868)评估变异的致病性。

2.3 一代验证 对孕妇夫妇双方外周血DNA行针对高精度医学外显子二代测序发现的疑似致病位点的Sanger测序, 既一代验证。测序范围是*IL-10RA*基因第3和4编码外显子区域及侧翼区(外显子边界扩展10bp以内)的微小重复、缺失或点突变。胎儿羊水DNA亦行一代验证, 确定基因型。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.04.019

\* 通讯作者: 潘小英, E-mail: panxiaoying5@aliyun.com

## 2.4 实验室检测结果

2.4.1 高精度医学外显子二代测序结果 检测到先证者基因型为 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.493C>T(p.R165\*)和 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.301C>T(p.R101W)(rs368287711)复合杂合。先证者父亲为 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.493C>T(p.R165\*)杂合,母亲为 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.301C>T(p.R101W)杂合(rs368287711)。*IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.493C>T(p.R165\*)和 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.301C>T(p.R101W)(rs368287711)均为1类致病突变。

2.4.2 一代验证结果 检测到父亲为 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.493C>T(p.R165\*)杂合,为1类致病突变携带。母亲为 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.301C>T(p.R101W)杂合(rs368287711),为1类致病突变携带。胎儿羊水DNA检测结果为 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.493C>T(p.R165\*)和 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.301C>T(p.R101W)(rs368287711)复合杂合,胎儿遗传了来自父母双方的基因变异,重复先证者基因型。

2.5 遗传咨询 因为胎儿遗传了来自父母双方的基因变异,重复先证者基因型,胎儿出生后很可能会重复先证者的表型,既早发型CD,预后不良。告知孕妇夫妇双方胎儿预后不良可能,同时也告知产前诊断的局限性,由孕妇夫妇双方自行决定胎儿去留。孕妇夫妇双方商量考虑后决定终止妊娠。遗传咨询医师告知下次妊娠需行产前诊断或者知情选择植入前产前诊断。

## 3 讨论

CD是一类病因未明的炎症性肠道疾病。早期CD,尤其是出生后1个月发病的,多为单基因突变引起。本例先证者 *IL-10RA* 发生1类致病复合杂合突变。*IL-10RA* 基因编码白细胞介素-10受体 $\alpha$ 亚基。该细胞表面受体参与白细胞介素-10介导的抗炎反应和限制感染导致的过度组织破坏。*IL-10RA* 基因突变,导致其表达受限,则其保护组织的功能受到影响,从而致病<sup>[5-7]</sup>。

来自先证者父亲的 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.493C>T(p.R165\*)为罕见无义变异。在CD相关临床病例中被报道过,预测可能会导致蛋白质合成提前出现氨基酸的终止密码子。来自先

证者母亲的 *IL-10RA* 基因(NM\_001558)c.301C>T(p.R101W)(rs368287711)为罕见错义变异,在CD相关临床病例中被报道过。功能实验显示这个变异导致 *IL-10* 诱导的 *IL-10RA* 磷酸化受限,从而影响STAT3活化通路和炎症反应的调控。*IL-10RA* 突变所致的早发型CD,是常染色体隐性遗传。因为先证者出现 *IL-10RA* 基因致病性的复合杂合突变,故发病。

二代测序技术的应用,使得我们对遗传病的认识有了长足的进步。应用二代测序技术诊断早发型CD,对于该病患儿的医治和避免患儿家中再次生育该患儿,有重要的意义。

## 4 小结

二代测序技术可以帮助诊断早发型CD,对于该病患儿的医治和避免患儿家中再次生育该患儿,有重要的意义。

## 参考文献

- [1] NOUR Y, RANA Z, RAMI M. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(4):3053-3063.
- [2] JUNG OS. Recent advance in very early onset inflammatory bowel disease [J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2019, 22(1):41-49.
- [3] TAKASHI U, TASUKU S, ATSUKO K, et al. Comprehensive targeted sequencing identifies monogenic disorders in patients with early-onset refractory diarrhea[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 71(3):333-339.
- [4] ZHENG C F, HUANG Y, HU W H, et al. Phenotypic characterization of very early-onset inflammatory bowel disease with interleukin-10 signaling deficiency: based on a large cohort study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(4):756-766.
- [5] OH SH, SUNG YH, KIM I, et al. Novel Compound heterozygote mutation in *il10ra* in a patient with very early-onset inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(3):498-509.
- [6] 刘黎黎, 汤泽中, 周丛乐, 等. 新生儿炎症性肠病三例报道及文献复习[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(2):94-100.
- [7] 许永彬, 陈玉冰, 曾萍, 等. 白细胞介素10受体突变引起新生儿期炎症性肠病的发病机制及基因诊断[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(5):348-354.

(收稿日期:2020-10-16)

编辑:宋文颖