

产前诊断 11q23.3-q25 缺失 1 例

刘渊 胡晶晶 李显箏 李星 卢建 张忆聪 郭莉 陈汉彪 尹爱华*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400)

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 B

1 病例资料

患者女, 35岁, G7P1, 2004年剖宫产1女, 健康, 既往史无特殊。末次月经: 2015年11月10日。孕24周, 因B超发现胎儿异常到本中心就诊。唐氏筛查高风险, 18-三体风险值1:107。停经23周外院B超提示“胎儿双侧肾盂临界性增宽, 8.6/7.2mm”; 停经24周B超显示“胎儿室间隔缺损, 升主动脉稍狭窄, 左肾盂稍宽”; 停经25⁺周本院B超提示“宫内妊娠, 单活胎。胎位ROA。BPD63mm,

HC217mm, AC198mm, FL43mm。胎儿室间隔缺损; 左肾大小约34mm×18mm, 肾盂分离, 前后径约7.4mm, 肾盏扩张, 右肾大小约29mm×14mm, 肾盂分离, 前后径约6.0mm, 未见肾盂扩张; 肠管回声增强2级; 胎儿脊柱及四肢未见异常”。经本中心遗传咨询后, 患者选择行羊膜腔穿刺术, 送检羊水染色体微阵列及核型分析。经Affymetric cytoscan 750k芯片分析, 显示胎儿11号染色体11q23.3-q25位置发生缺失, 片段大小约14.5Mb, 图1。羊水染色体显示11号染色体末端发生缺失, 46, XN, del(11)(q23), 图2。

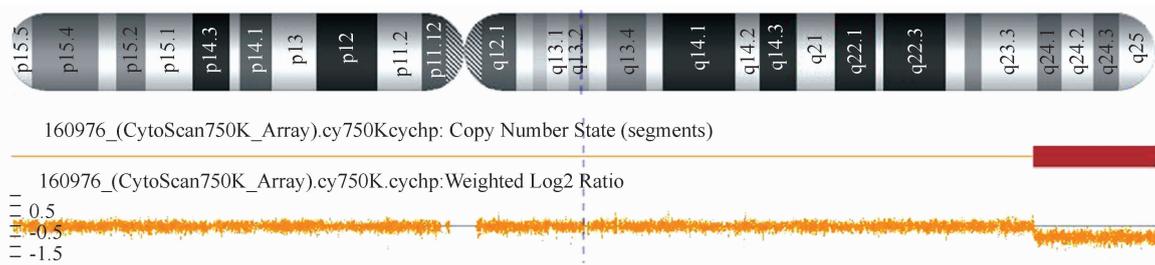


图1 胎儿 SNP-array 检测结果, 11号染色体示意图(红色表示缺失)



图2 羊水染色体核型分析, 箭头所指为11号染色体缺失

2 讨论

11号长臂末端缺失综合征又称为 Jacobsen 综合征(Jacobsen syndrome, JBS, OMIM 147791), 是一种罕见的染色体异常综合征, 新生儿的发病率

约为1/100 000, 男女比例约为1:2^[1]。1973年, 丹麦的遗传学家 Petrea Jacobsen 首次对11号长臂末端缺失进行了描述, 到目前为止, 全球已报道的病例有200多例。Jacobsen 综合征患者临床表现与缺失片段大小与密切相关, 包括发育迟缓, 精神运动障碍, 身材矮小, 头面部畸形, 先天性心脏畸形, 泌尿生殖系统畸形, 血液系统和免疫系统异常等^[1, 2]。

大多数 Jacobsen 综合征患者的诊断在出生后和儿童期, 其临床症状较为直观, 以往报道^[1]都有详尽的描述, 但关于 Jacobsen 综合征的产前相关检查描述很少^[1], 中国大陆尚无报道。McClelland 等^[3]

* 通讯作者: 尹爱华, E-mail: yinaiwa@126.vip.com

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2017.01.016

报道了1例产前新发 Jacobsen 综合征,患者25岁,孕20周唐筛血清学正常,孕中期超声仅显示 NT 增厚,无其他系统异常,羊水染色体显示为11号末端缺失,终止妊娠后发现胎儿有轻微颅面部畸形。2001年,台湾学者 Chen CP 等^[4]报道了1例 Jacobsen 综合征产前病例,孕妇为35岁,G3P1,孕20周B超显示胎儿大小及羊水量都正常;羊水染色体核型为46,XY,del(11)(q23);B超发现胎儿存在右侧双肾系统,肾盂扩张;有唇腭裂畸形;心脏系统、消化系统、中枢神经系统未发现异常;胎儿父母外周血核型正常,考虑为新发缺失。随后在2004年,他们又报道了2例 Jacobsen 综合征产前病例^[5]。其中1例孕妇31岁,神经管缺陷高风险,羊水染色体核型为46,XY,del(11)(q24.2),孕22周时行B超检查,发现股骨、肱骨偏短,重叠脚趾;终止妊娠后检查胎儿存在颅面部畸形(眼距宽,扁平鼻梁等);另外1例为高龄产妇(38岁),产前超声未发现异常,18周行羊水染色体检查,结果为46,XX,del(11)(q24.1),终止妊娠后检查胎儿存在颅面部畸形。Boehm D 等^[6]的病例中,孕妇为高龄(34岁),因羊水过少和胎动减少进行羊水染色体检查,染色体结果为46,XX,del(11)(q23),缺失大小约为14.5 Mb。B超提示胎儿存在生长迟缓、轻微脑室扩张、心脏、肾脏、四肢无异常,终止妊娠后检查胎儿存在面部畸形。Baena N^[7]及其同事报道了114例产前罕见常染色体异常胎儿的超声情况,其中涉及了2例11号染色体末端缺失,未描述具体断裂点,在孕20周时发现超声异常,1例显示膈疝,另1例发现左心发育不全。Lo JO 等^[2]报道了1例通过产前无创筛查发现

的 Jacobsen 综合征,患者在孕14周行无创产前筛查,结果提示13、18、21染色体三体正常,发现胎儿11号染色体存在长臂缺失可能,患者拒绝了进一步羊水和脐血染色体检测,胎儿出生后经 array CGH 证实存在11号长臂末端存在16Mb的缺失,患者孕早期超声提示淋巴水囊瘤,中期超声提示心脏肥大和心包积液。本例患者为高龄,唐筛血清学检查提示18-三体高风险,孕24周超声提示室间隔缺损和双肾盂扩张,超声显示胎儿室间隔缺损和肾盂扩张,SNP-Array 检出11号长臂缺失,片段大小为14.5Mb,羊水染色体为46,XN,del(11)(q23),与 SNP-Array 结果一致。表1为已报道的 Jacobsen 综合征产前诊断病例血清学和超声检查分析。

Jacobsen 综合征患者11号长臂末端缺失范围为7~20Mb,为基因富集区,最多含342个基因。据报道,97%的患者会出现精神运动发育迟缓,大多伴随发育迟缓,56%患者出现心脏异常,以室间隔缺损和左心梗阻性异常多见,13%患者出现泌尿系统异常,包括单侧肾发育不全、肾积水、多囊肾等,除此之外,大多 Jacobsen 综合征患者在出生时都会出现血小板减少全或血细胞减少^[1]。因涉及的基因较多,产前筛查能发现的异常变异也大,从表1所列病例看,除无创筛查预测1例特别是孕中期的B超筛查,除1例可能因缺失片段小、孕周高前超显示正常外^[5],其他几例在孕中期B超都可探测出异常,本例患者胎儿B超显示有心脏异常和肾盂扩张,提示患者需进一步的有创检查而到达确诊。

表1 产前 Jacobsen 综合征案例血清学和超声检查

案例	缺失位点/大小	孕妇年龄(岁)	血清学筛查	超声提示
McClelland <i>et al.</i> (1998)	del(11)(q23)	25	正常	孕20周,NT增厚
Chen CP <i>et al.</i> (2001)	del(11)(q23)	35	-	孕20周,右肾双集合系统、肾盂扩张;唇腭裂
Baena N <i>et al.</i> (2003)	del(11q)	28	-	孕20周,左心发育不全
Baena N <i>et al.</i> (2003)	del(11q)	29	-	孕20周,膈疝
Chen CP <i>et al.</i> (2004)	del(11)(q24.2)	31	神经管缺陷高风险	孕22周,股骨、肱骨偏短,重叠脚趾
Chen CP <i>et al.</i> (2004)	del(11)(q24.1)	38	-	孕18周,正常
Boehm D <i>et al.</i> (2006)	del(11)(q23)	34	-	孕20周;生长迟缓,脑室轻微扩张
Lo JO <i>et al.</i> (2015)	del(11)(q23.3)/16Mb	26	无创筛查提示11q缺失	孕11周,淋巴水囊瘤;孕25周,胎儿水肿,心脏肥大,心包积液
Present case	del(11)(q23.3)/14.5Mb	35	18-三体高风险	孕24周,室间隔缺损,肾盂扩张

已有报道显示,85%的 Jacobsen 综合征患者的染色体异常都为新发,15%为父母双方之一存在涉及 11 号长臂的平衡易位^[1]。本列胎儿经 SNP-array 检查仅发现 11 号染色体 11q23.3-q25 位置发生缺失约 14.5Mb,未检测到其他染色体的重复,考虑新发可能性大。患者夫妇决定放弃继续生育,拒绝了进一步的外周血染色体检查。

目前的产前筛查和诊断技术平台能有效防止染色体病患儿的出生,在孕早、中期,孕妇如在常规的产前筛查时发现异常,都需进一步行有创的染色体核型分析或染色体微阵列分析。Jacobsen 综合征患者 11 号长臂末端缺失范围不定,胎儿受累系统显示的异常变异也大,因此,孕早、中期常规的产前筛查对 Jacobsen 综合征的确诊意义很大。

参 考 文 献

- [1] Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome [J]. Orphanet J Rare Dis, 2009, 4:9.
- [2] Lo JO, Feist CD, Hashima J, et al. Jacobsen syndrome de-

tected by noninvasive prenatal testing [J]. Obstet Gynecol, 2015, 125:387-389.

- [3] McClelland SM, Smith AP, Smith NC, et al. Nuchal thickening in Jacobsen syndrome [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1998, 12:280-282.
- [4] Chen CP, Chern SR, Tzen CY, et al. Prenatal diagnosis of de novo distal 11q deletion associated with sonographic findings of unilateral duplex renal system, pyelectasis and orofacial clefts [J]. Prenat Diagn, 2001, 21:317-320.
- [5] Chen CP, Chern SR, Chang TY, et al. Prenatal diagnosis of the distal 11q deletion and review of the literature [J]. Prenat Diagn, 2004, 24:130-136.
- [6] Boehm D, Laccone F, Burfeind P, et al. Prenatal diagnosis of a large de novo terminal deletion of chromosome 11q [J]. Prenat Diagn, 2006, 26:286-290.
- [7] Baena N, De Vigan C, Cariati E, et al. Prenatal detection of rare chromosomal autosomal abnormalities in Europe [J]. Am J Med Genet A, 2003, 118A:319-327.

(收稿日期:2016-11-21)

编辑:刘邓浩