

# 应用 CMA 技术诊断 Pallister-Killian 综合征

李怡 蔡婵慧 罗晓辉 张艳霞\*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

**【摘要】** 目的 探讨 Pallister-Killian 综合征的临床表现及分子遗传学分析。方法 约 5 月龄女性患儿因运动障碍, 精神发育迟缓, 先天性肛门闭锁阴道瘘, 先天性外斜视, 家族性渗出性玻璃体视网膜病变就诊, 采患儿外周血行染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)。结果 染色体微阵列分析结果显示 12p 发生重复, 提示为 12p 三体(Pallister-Killian 综合征), 主要表现为颅面部异常, 智力低下、生长发育迟缓等。结论 染色体微阵列分析在检测智力障碍及发育迟缓的染色体拷贝数变异患儿诊断中起重要的作用。

**【关键词】** 染色体微阵列分析; Pallister-Killian 综合征; 12p 三体

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

## Diagnosis of Pallister-Killian syndrome by CMA

Li Yi, Cai Chanhui, Luo Xiaohui, Zhang Yanxia\*

Medical Genetic Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442, Guangdong, China

\* Corresponding author: Zhang Yanxia, E-mail: eugenechang@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the clinical manifestations and molecular genetic analysis of Pallister-Killian syndrome. **Methods** An about 5-month-old girl visited the doctor for dyskinesia, mental retardation, congenital anal atresia vaginal fistula, congenital exotropia, and familial exudative vitreoretinopathy. Peripheral blood samples were collected for chromosomal microarray analysis. **Results** CMA results showed duplication of 12p, suggesting pallister-Killian syndrome, which was mainly manifested by craniofacial abnormalities, mental retardation, growthretardation and so on. **Conclusion** CMA plays an important role in the diagnosis of chromosome copy number abnormalities in children with mental retardation and developmental delay.

**【Key words】** chromosomal microarray analysis, Pallister-Killian syndrome, trisomy 12p

Pallister-Killian 综合征(PKS; OMIM#601803)主要以特定的颅面畸形、先天性心脏缺陷、肌张力减退、智力障碍、肢体差异、色素性皮肤异常和癫痫为主要特征。PKS是由12号染色体短臂的额外拷贝引起的,其最常见的表现为额外标记染色体12p[i(12p)],导致12p四体。额外标记染色体通常是以嵌合形式存在,主要存在成纤维细胞中,淋巴细胞中极少存在<sup>[1]</sup>。因此,常规核型分析容易漏诊,本研

究针对患儿运动障碍,精神发育迟缓,结合CMA对其外周血行染色体分析得以确诊,并对其后续康复治疗追踪随访。

## 1 资料与方法

1.1 基本资料 患儿女,2016年10月30日出生后当地医院检查发现心肌酶异常。患儿因新生儿运动发育落后,心肌酶偏高等多发异常,于2017年3月首次转诊广东省妇幼保健院。主诉:心肌损害4月余,运动障碍、外斜视。动态心电图提示窦性心

律,部分伴窦性心律不齐,部分导联 ST-T 改变,予以营养心肌等治疗。5 月余竖头不稳,心肌损害;不完全性腭裂。其母亲 G2P2A1,2013 年顺产 1 次,2016 年剖宫产 1 次。家族史:无类似病史。患儿 4 月 22 天大时,患儿反应欠佳,竖头稳,头控可,不能翻身,能微笑,不能笑出声,双眼追视物体及双耳追听声音欠灵活;患儿 11 月大,患儿反应欠佳,竖头较稳,头控可,能翻身,能撑手坐短时间,能逗笑,反应仍欠佳,双眼追视物体及双耳追听声音欠灵活;患儿 1 岁 2 月大,患儿竖头较稳,头控欠佳,能翻身,能独坐片刻,能逗笑,双眼追视物体及双耳追听声音灵活;患儿 1 岁 11 月大,患儿竖头稳,头控可,能翻身,能独坐片刻,扶腋可站,不能独站,能逗笑,偶发“mama”音,能认人;患儿 2 岁 1 月大,竖头稳,头控尚可,扶腋能站较长时间,能翻身,俯卧时胸偶可抬离桌面,能撑坐片刻,不能爬,不能独站,能吃手,不能主动、被动抓物,不能食指、拇指捏物,会拍手。双眼追视物体及双耳追听声音灵活,偶能发“mama”音,能辨认陌生人;患儿 2 岁 10 月大,竖头稳,头控可,扶腋能站较长时间,能翻身,俯卧时胸偶可抬离桌面,能撑坐片刻,不能爬,不能独站,能吃手,不能主动、被动抓物,不能食指、拇指捏物,会拍手。双眼追视物体及双耳追听声音灵活,偶能发“mama”音,能辨认陌生人;患儿 3 岁大,能翻身,俯卧时胸偶可

抬离桌面,独坐稳,不能爬,扶腋能站较长时间,不能独站,能吃手,不能主动、被动抓物,不能食指、拇指捏物,仅能发“mama”无意义音;患儿 3 岁 8 月大,翻身不灵活,独坐不稳,不能四爬,不能独站、独走。

## 1.2 辅助检查

1.2.1 常规检查 患儿就诊后除常规肝肾功能检查、血常规、心肌酶等检查外,还进行耳鼻喉、超声心动图、X 线检查、头颅 MR 平扫、牙科、听力等检查。

1.2.2 CMA 检查 运用 Affymetrix 公司 Cytoscan 750K 基因芯片对染色体拷贝数变异进行遗传学分析。实验步骤如下:对提取的 DNA 进行酶切、连接、对连接产物进行 PCR 扩增,扩增产物经纯化、片段化及标记,后通过芯片杂交,芯片洗涤后扫描获得染色体信息。应用 OMIM、DECIPHER、ISCA、DGV 等数据库进行染色体 CNV 分析。

## 2 结果

### 2.1 临床结果

2.1.1 常规检查结果 患儿心肌酶(AST、LDH、HBDH、CK-MB)增高,余无特殊。

2.1.2 其他辅助检查结果 耳鼻喉检查报告提示:腭咽闭合不全,喉软化(图 1)。超声心动图结果:左室心肌致密化不全,左室收缩功能正常;直至三岁:超声心动图报告显示心脏结构正常,心脏功能正常。

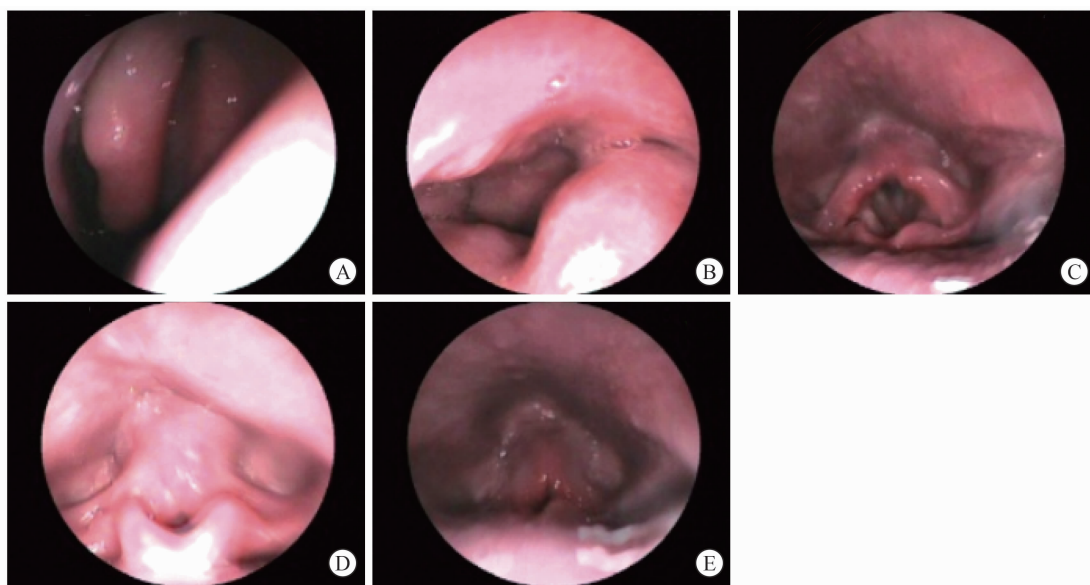


图 1 耳鼻喉检查报告提示:腭咽闭合不全,喉软化

头颅 MR 平扫结果显示(患儿四岁):左侧侧脑室稍增宽,右侧侧脑室宽度临界值;双侧额、顶、颞部蛛网膜下腔稍显增宽。双侧髋关节正位 X 线检查报告显示(患儿四岁结果,2 岁时未见异常):右侧髋关节半脱位待排。牙科检查(2021-09-16):牙齿蛀牙数年,龋(牙);残冠;54-64 残根,74、84 残冠。听力检查结果(2021-11-24):双侧感音神经性听觉丧失。

2.2 CMA 结果 染色体微阵列分析结果提示:(根据人类细胞遗传学国际命名体制)arr[hg19]12p13.33p11.1(173,786-34,835,641)x3,12p 发生重复,提示为 12p 三体(Pallister-Killian 综合征),主要表现为颅面部异常,智力低下、生长发育迟缓等(图 2)。

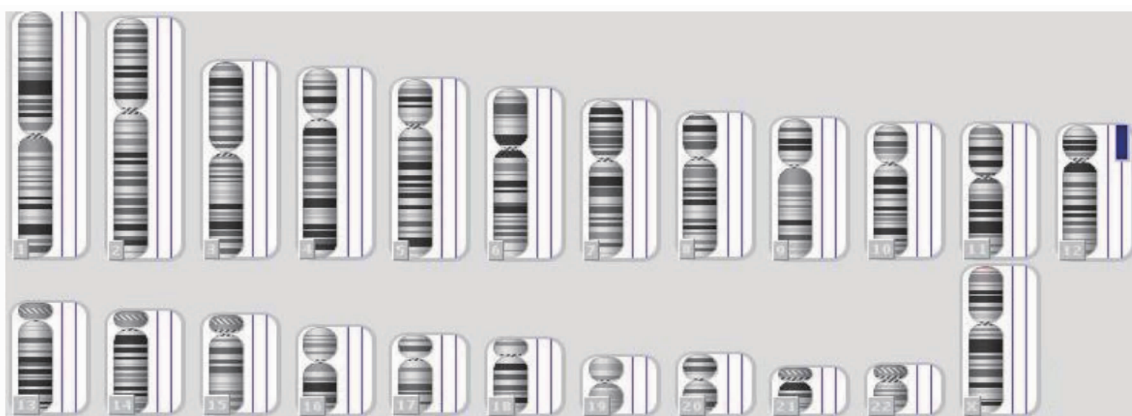


图 2 CMA 检测结果(根据人类细胞遗传学国际命名体制):

arr[hg19] 12p13.33p11.1(173,786-34,835,641)x3 (红色区域表示缺失,蓝色区域表示重复,无颜色标注区域表示正常)

### 3 讨论

Pallister-Killian 综合征主要表现为特定的颅面畸形、先天性心脏缺陷、肌张力减退、智力障碍、肢体差异、色素性皮肤病异常和癫痫等临床症状<sup>[1]</sup>。Pallister-Killian 综合征发病率约为:5.1/1000000<sup>[2]</sup>。导致异染色体 12p 细胞系的机制尚待确定,先前发表的多数研究表明,母源性减数分裂 II 期不分离是 12p 四体嵌合体产生的机制<sup>[3]</sup>。12p 三体也可表现出 PKS 症状,甚至 12p 六体也可出现 PKS 症状<sup>[4]</sup>。国内罕见对 Pallister-Killian 综合征患者病情进展性报道,本研究患儿通过系统的康复治疗,改善其生活质量。

患儿耳鼻喉检查报告提示腭咽闭合不全,喉软化,且患有先天性肛门闭锁阴道痿,外斜视,右侧髋关节半脱位待排,双侧感音神经性听觉丧失。据相关文献报道,PKS 男性患儿出现喉软化,先天性肛门闭锁,且有双侧隐睾和双侧腹股沟疝,双侧听力障碍,表现出可识别但轻微的骨骼变化模式,本研究与文献报道高度一致<sup>[5]</sup>。患儿牙齿蛀牙数年,因智力

障碍,未能对牙齿进行有效治疗及护理。牙龈炎和龋齿的严重程度随着年龄的增长而增加,常见出现牙龈过度生长<sup>[6]</sup>。有报道认为牙医应提醒家长注意预防及定期看牙,以预防蛀牙。如果患者的口腔状况不好,深度镇静是一种有效的方法,可以在一个疗程内治疗所有的牙齿<sup>[7]</sup>。本研究患儿超声心动图结果:左室心肌致密化不全,左室收缩功能正常;直至三岁:超声心动图报告显示心脏结构正常,心脏功能正常。有研究表明心脏室间隔缺损是 PKS 最常见的心脏异常之一,发生率为 7%~40%,罕见发生主动脉扩张和心肌肥厚。建议在 PKS 诊断时进行心脏评估,并随后进行纵向随访,监测心肌肥厚和主动脉扩张的发展情况<sup>[8]</sup>。患儿头颅 MR 平扫结果显示(患儿四岁)左侧侧脑室稍增宽,右侧侧脑室宽度临界值;双侧额、顶、颞部蛛网膜下腔稍显增宽。据研究发现,PKS 患者可表现侧脑室增宽,PKS 合并大脑异常会随着时间的推移导致癫痫发作的风险增加,从而导致显著的发育迟缓或智力障碍<sup>[9]</sup>。

PKS 的关键区域位于 12p13.3,PKS 表型最强的候选基因是 *ING4* 和 *CHD4*。*ING4* 属于生长抑

制剂家族,在转录调控中发挥重要作用。*ING4* 的过度表达负向调节细胞生长,导致细胞周期停滞和细胞凋亡。*CHD4* 是一种染色质解旋酶 DNA 结合蛋白,在染色质重塑中起重要作用<sup>[1]</sup>。*PKS* 皮肤成纤维细胞在 60% 的 *PKS* 先证者中分泌更高量的 *IGFBP2*,并且在 40% 的 *PKS* 先证者血清中出现 *IGFBP2* 升高<sup>[10]</sup>。*MEIS2* 基因对于正常心脏导管形成及心脏循环至关重要。在 *PKS* 先证者中 *MEIS2* 的表达水平显著下调。由于 *PKS* 先证者常见腭裂和先天性心脏缺陷,额外拷贝的 *miR-1244* 可能通过调节 *MEIS2* 的表达水平从而导致这些表型<sup>[11]</sup>。

染色体微阵列分析技术不需要经过细胞培养,直接通过患者外周血 DNA 进行分析,可直观显示外周血染色体 i(12p)嵌合情况,对于临床疑似 *PKS* 患者可采用皮肤或口腔黏膜脱落细胞行 FISH 检测,很大程度上可提高 *PKS* 的诊断率<sup>[12]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] BERTINI V, GANA S, ORSINI A, et al. Advantages of Array Comparative Genomic Hybridization Using Buccal Swab DNA for Detecting Pallister-Killian Syndrome [J]. *Annals of Laboratory Medicine*, 2019,39(2):232-234.
- [2] BLYTH M, MALONEY V, BEAL S, et al. Pallister-Killian syndrome: a study of 22 British patients [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2015,52(7):454-464.
- [3] IZUMI K, KRANTZ ID. Pallister-Killian syndrome [J]. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 2014,166(4):406-413.
- [4] GIGLIOTTI MJ, TACHIE-BAFFOUR Y, JAFRANI RJ, et al. A Novel Case of Tethered Cord in a Five-Month-Old Male With Pallister-Killian Syndrome [J]. *Cureus*, 2020, 12(10): e11240.
- [5] JAMUAR S, LAI A, UNGER S, et al. Clinical and radiological findings in Pallister-Killian syndrome [J]. *European Journal of Medical Genetics*, 2012,55(3):167-172.
- [6] BAGATTONI S, DALESSANDRO G, SADOTTI A, et al. Oro-dental features of Pallister-Killian syndrome: Evaluation of 21 European probands [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2016,170(9):2357-2364.
- [7] DIDINEN S, ATABEK D, KIP G, et al. Dental Treatment of a Child with Pallister-Killian Syndrome [J]. *Case Reports in Dentistry*, 2016,2016:1-4.
- [8] TILTON RK, WILKENS A, KRANTZ ID, et al. Cardiac manifestations of Pallister-Killian syndrome [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2014,164(5):1130-1135.
- [9] POULTON C, BAYNAM G, YATES C, et al. A review of structural brain abnormalities in Pallister-Killian syndrome [J]. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2018,6(1):92-98.
- [10] IZUMI K, KELLOGG E, FUJIKI K, et al. Elevation of insulin-like growth factor binding protein-2 level in Pallister-Killian syndrome: Implications for the postnatal growth retardation phenotype [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2015,167(6):1268-1274.
- [11] IZUMI K, ZHANG Z, KAUR M, et al. 12p microRNA expression in fibroblast cell lines from probands with Pallister-Killian syndrome [J]. *Chromosome Research*, 2014, 22(4):453-461.
- [12] 李星, 伦妙栩, 蔡婵慧, 等. Pallister-Killian 综合征 1 例临床及细胞分子遗传学分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2021,39(1):44-46.

(收稿日期:2022-02-14)

编辑:宋文颖