

1 例 $inv(9)(p12q13)$, $der(12)del(12)(p13.3)dup(12)(p13.3p11.1)$ 伴胎儿多发畸形的遗传学分析

钟银环 黄伟伟 陈汉彪 许芳梅 郭莉*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 对 1 例超声发现第三脑室后方无回声声像、心脏增大的胎儿进行临床、细胞遗传学与分子遗传学分析,以明确其可能的遗传学病因。**方法** 对胎儿进行影像学检查,抽取胎儿的脐带血细胞进行 G 显带染色体核型分析、单核苷酸多态性微阵列检测(single nucleotide polymorphism array, SNP array)。**结果** 超声提示胎儿二尖瓣、三尖瓣轻度反流,心胸面积比增大,核磁共振成像显示胎儿大脑皮质发育异常,符合多小脑回畸形改变,胎儿脐血染色体核型为 $46,XX,inv(9)(p12q13),der(12)del(12)(p13.3)dup(12)(p13.3p11.1)$, SNP array 结果为 $arr[hg19] 12p13.33(173,786-1,169,700) \times 1, 12p13.33p11.1(1,169,859-34,835,641) \times 3$ 。**结论** 该胎儿为完全 12p 三体综合征,12p13.33 区段的缺失及 12p13.33p11.1 区段的重复为该胎儿的遗传学病因。胎儿大脑发育异常,多小脑回畸形改变拓展了 12p 三体的表型谱。

【关键词】 12p 三体综合征;心脏异常;多小脑回畸形;遗传学分析

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

Genetic analysis of a fetus with multiple malformations and a $inv(9)(p12q13)$, $der(12)del(12)(p13.3)dup(12)(p13.3p11.1)$

Zhong Yin huan, Huang Weiwei, Chen Hanbiao, Xu Fangmei, Guo Li*

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

* Corresponding author; Guo Li, E-mail: guoli3861@163.com

【Abstract】 Objective To explore the genetic etiology for a fetus with multiple malformations. **Methods** Imaging examination was performed on the fetus, and umbilical cord blood cells were extracted for G banding karyotype analysis and single nucleotide polymorphism array. **Results** Ultrasonography indicated mild mitral and tricuspid regurgitation and increased cardiothoracic area ratio. MRI showed abnormal development of cerebral cortex. Chromosomal karyotyping showed that $46,XX,inv(9)(p12q13),der(12)del(12)(p13.3)dup(12)(p13.3p11.1)$, SNP array showed that $arr[hg19] 12p13.33(173,786-1,169,700) \times 1, 12p13.33p11.1(1,169,859-34,835,641) \times 3$. **Conclusion** The fetus was diagnosed with complete trisomy 12P syndrome, for which the deletion in 12p13.33 and duplication in 12p13.33p11.1 are probably the cause. Abnormal fetal brain development and polycerebellar gyrus changes extend the phenotype of trisomy 12P.

【Key words】 Trisomy 12P syndrome; Heart abnormality; Polycerebellar gyrus malformation; Genetic analysis

12p-三体综合征是一种罕见的染色体异常疾病,其发病率大约为1/50 000^[1]。自1973年,Uchida和Lin^[2]等首次描述12p-三体综合征以来,越来越多的12号染色体短臂重复的病例被报道。然而,大多数病例是由平衡的双亲易位引起的,除了12p-三体以外,还存在其他染色体的部分单体^[3]。12p-三体的异常表型也可能参杂了其他衍生染色体的表型,只有完全“纯”的12p-三体才能更好地阐述基因型与表型的关系。根据Cetin^[4]等的说法,定义“完全”为具有12p11或12p12至12pter的三体,而“纯”为除顶端着丝粒染色体的短臂外没有其他异常,且不涉及嵌合体^[1,3,5,6]。因此,完全“纯”12p-三体是非常罕见的。产前诊断病例更甚。

在这里,我们报告1例产前诊断病例,由于衍生的12号染色体导致了完全而纯的12p-三体。

1 对象与方法

1.1 对象 孕妇38岁,G6P3,孕27周,在基层医院超声发现胎儿第三脑室后方无回声声像、胎儿心脏稍增大。转诊到本院产前诊断中心进行遗传咨询,同时进行了胎儿心脏彩超及磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)检查。孕28周,心脏超声提示胎儿二尖瓣、三尖瓣轻度返流。胎儿心胸面积比增大。MRI结果显示胎儿大脑皮质发育异常,符合多小脑回畸形改变。为进一步明确病因,行脐带血产前诊断。孕妇妊娠期无合并内外科疾病,无不良用药及接触史,无胎儿畸形家族史。孕妇签署知情同意书,研究获广东省妇幼保健伦理委员会批准(批准号:202101149)。

1.2 方法

1.2.1 细胞遗传学检查 经知情同意后,超声介导下行腹部脐静脉穿刺术,无菌抽取1ml脐静脉血,行染色体G显带和染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA),留0.2ml作备份。常规胎儿脐带血细胞培养,染色体G显带,计数20个核型,分析5个分裂相,按照人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)确定染色体核型。

1.2.2 染色体微阵列分析 应用单核苷酸多态性

微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP-array)全基因扫描技术,一次性对23对染色体进行拷贝数变异(copy number variations,CNVs)排查,用Affymetrix公司(美国)基因芯片进行基因组DNA提取、消化、扩增、纯化、杂交、洗涤与扫描,ChAS软件进行分析。将全基因组拷贝数检测所得的结果与目前国际上已有的正常人群数据库DGV数据库(<http://projects.Tcag.ca/variation>)比对,并且查询表型数据库DECIPHER(<https://decipher.sanger.ac.uk>)和PubMed数据库(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

2 结果

2.1 染色体核型分析 结果为46,XX,inv(9)(p12q13),der(12)del(12)(p13.3)dup(12)(p13.3p11.1),提示胎儿存在一个多态变异的inv9和一个衍生的12号染色体,衍生12号染色体由短臂末端p13.3缺失及短臂p13.3p11.1大片段重复构成(图1)。

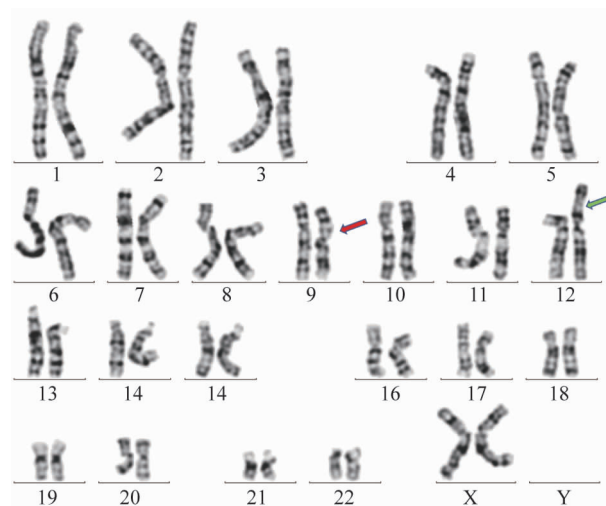


图1 胎儿染色体核型图:红色箭头所指为inv(9)(p12q13),绿色箭头所指为der(12)del(12)(p13.3)dup(12)(p13.3p11.1)

2.2 单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP array) 结果为arr[hg19]12p13.33(173,786-1,169,700)×1,12p(1,169,859-34,835,641)×3提示12号染色体短臂末端p13.3缺失及12号染色体短臂13.33p11.1重复(图2)。

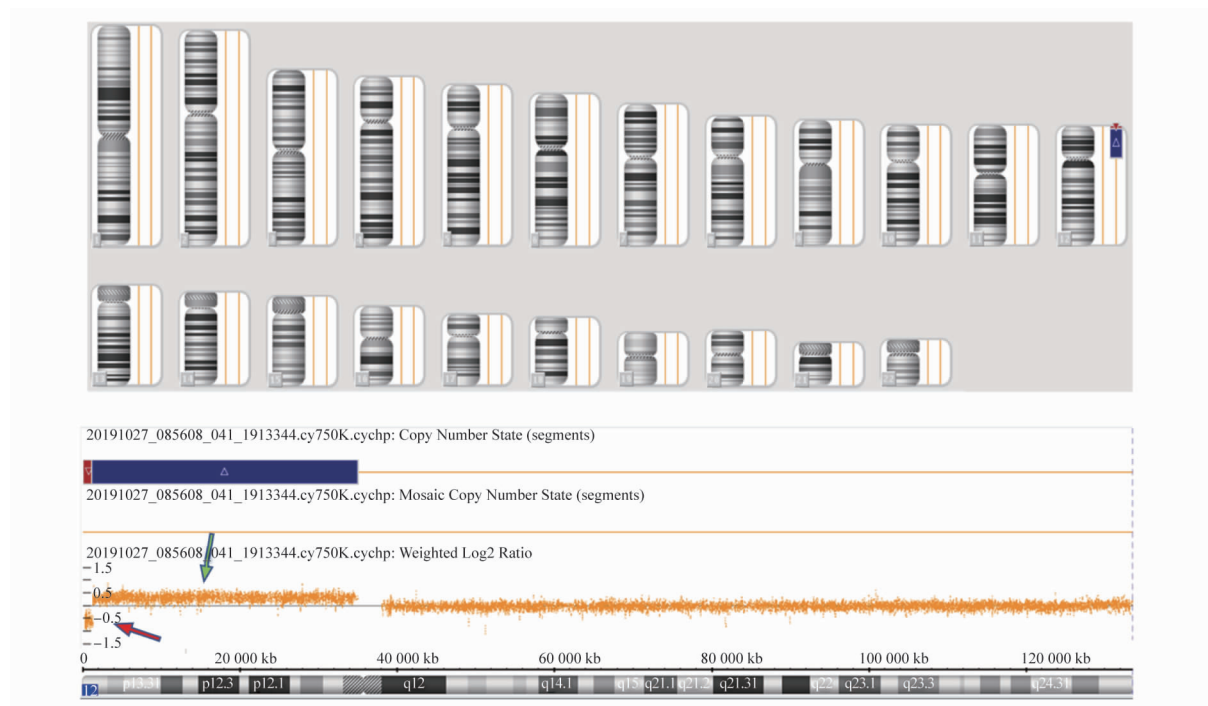


图2 胎儿 SNP-array 芯片结果:红色箭头所指为 12p13.33(173,786-1,169,700) ×1,提示缺失,绿色箭头所指为 12p13.33p11.1(1,169,859-34,835,641) ×3,提示重复

3 讨论

12p 三体综合征是一种罕见染色体疾病,其临床症状类似于 21-三体综合征,主要表现为面部畸形、中至重度精神运动发育迟缓、肌张力低下、全身性低眼压、癫痫等。文献报道中比较多见的是父母 12 号染色体与其他染色体平衡异位导致的子代 12 号部分三体,本文报道纯而完整的 12p-三体,类似报道只有 12 例^[3,4,6],且多数只通过 G 显带进行分析。本文报道是产前诊断完全纯 12p-三体第 2 例,联合应用 SNP 芯片技术与 G 显带进行综合分析,更加精确的判定异常片段的大小、性质、来源及位置,为产前咨询及胎儿预后评估提供更准确的遗传学依据。

在研究 12p-三体形成机制的文献中^[7],多数认为是由于第二次减数分裂时姐妹染色单体不分离,而在配子形成受精卵后着丝粒有丝分裂又发生了错误所导致。另有学者认为亲本中的染色体短臂内倒位,父母一方是 12 号染色体短臂内倒位携带者,在生殖细胞形成的减数分裂过程中,根据在配子形成中同源染色体阶段相互配对的规律,将形成特有

的倒位环,并经过倒位环内的交换,理论上将形成 4 种配子,有两种可能是部分片段增加,其中一种就如此病例。比较遗憾的是,在我们的病例中由于父母双方拒绝做染色体检查,未能得知该异常染色体是否为新发。

本文胎儿心脏超声提示二尖瓣、三尖瓣轻度返流,心胸面积比增大。这一表型在其他的病例中也有发现,心脏畸形可能跟 12p13 区段的缺失有关^[8,9]。本文中,胎儿染色体 12p13.33 位置发生缺失,片段大小为 996kb,涉及 15 个基因,其中 9 个为 OMIM 基因,包括 *KDM5A*、*ERC1*、*RAD52*、*IQSEC3*、*SLC6A12*、*SLC6A13*、*B4GALNT3*、*NINJ2*、*WNK1*。*SLC6A12* 基因是一种甜菜碱-GABA 神经递质转运蛋白基因,在胎盘、肝脏、心脏、肌肉骨骼系统和脑中表达,因此 *SLC6A12* 基因的单倍性不足可能会造成不良后果,导致胎儿心脏异常。

本文 MRI 结果显示胎儿大脑皮质发育异常,符合多小脑回畸形改变的症状,在 12p-三体综合征中少见报道。但在 Pallister-Killian 综合征(Pallister-Killian syndrome, PKS)中观察到。Pallister-Killian 综合征是一种罕见的染色体病,由 12 号染色体短臂

四体嵌合导致胎儿多发性异常^[10],PKS包括严重的智力低下、多系统畸形、皮肤色素沉着,以及面部异常等^[11]。PKS与12p三体的表型重叠是因为存在12p13.33-p11.1位置的重复,片段大小约33.7Mb,涉及364个基因,其中241个为OMIM基因,包括*ING4*、*CHD4*、*MFAP5*、*GRIN2B*、*SOX5*、*SCN8A*和*PIANP*等。其中*GRIN2B*基因编码广泛存在于中枢神经系统的N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)谷氨酸受体的NR2亚单位。NR2B亚基对大脑功能起着至关重要的作用。有研究表明^[12],伴有或不伴有癫痫的常染色体显性遗传性智力低下是由染色体12p13上的*GRIN2B*基因的杂合突变引起的。大脑皮质发育异常,多小脑回畸形改变是儿童癫痫、生长发育障碍和神经系统损害的重要病因之一^[13]。

本文胎儿除12p-三体外还存在9号染色体臂间倒位。9号染色体臂间倒位在人群中的发生率约为1%。大多数的学者认为9号染色体臂间倒位是一种多态现象,携带者并无异常的表型^[14]。本文胎儿9号染色体倒位区段为p12q13片段,根据ISCN2016定义为多态变异。

综上所述,本文报道了1例完全“纯”12p-三体产前病例,伴有9号染色体臂间倒位。在该病例中,胎儿影像学表现为心脏增大和多小脑回畸形改变,细胞遗传学与分子细胞遗传学技术确定了12p重复的位置及断裂位点。胎儿的异常表型是由于染色体12p13.33区段的缺失及12p13.33p11.1区段的重复所致。胎儿大脑发育异常,多小脑回畸形改变拓展了12p-三体的表型谱。在产前诊断中联合多种检测技术,可得出更加精准的检测结果,为产前诊断及遗传咨询提供更准确的遗传学信息。

参 考 文 献

- [1] STENGEL-RUTKOWSKI S, ALBERT A, MURKEN J D, et al. New chromosomal dysmorphic syndromes. 4. Trisomy 12p [J]. Eur J Pediatr, 1981, 136(3): 249-262.
- [2] UCHIDA IA, LIN CC. Identification of partial 12 trisomy by quinacrine fluorescence[J]. J Pediatr, 1973, 82(2):269-272.
- [3] ALLEN T L, BROTHMAN A R, CAREY J C, et al. Cytogenetic and molecular analysis in trisomy 12p [J]. Am J Med Genet, 1996, 63(1): 250-526.
- [4] CETIN Z, MIHCI E, YAKUT S, et al. Pure and complete 12p trisomy due to a maternal centric fission of chromosome 12 [J]. Am J Med Genet A, 2011, 155A(2): 349-352.
- [5] PFEIFFER R A, LEGAT G, TRAUTMANN U. Acrocallosal syndrome in a child with de novo inverted tandem duplication of 12p11.2-p13.3 [J]. Ann Genet, 1992, 35(1): 41-46.
- [6] TEKIN M, JACKSON-COOK C, PANDYA A. De novo inverted tandem duplication of the short arm of chromosome 12 in a patient with microblepharon [J]. Am J Med Genet, 2001, 104(1): 42-46.
- [7] 王坤, 祝葆华, 刘彦慧. 12p部分三体综合征的临床研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2012, 35(5):300-304.
- [8] DE RAVEL T J, KEYMOLEN K, VAN ASSCHE E, et al. Post-zygotic origin of isochromosome 12p [J]. Prenat Diagn, 2004, 24(12): 984-988.
- [9] BIEDERMAN B, BOWEN P, ROBERTSON C, et al. Partial trisomy 12p due to t(12;21)pat translocation [J]. Hum Genet, 1977, 36(1): 35-41.
- [10] 方利元, 石晓梅, 刘倩, 等. 两例头围增大合并羊水过多的Pallister-Killian综合征胎儿的产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(3):278-280.
- [11] 王挺, 任丛勉, 郭莉, 等. 染色体微阵列分析联合荧光原位杂交技术诊断两例Pallister-Killian综合征[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(6):571-573.
- [12] PLATZER K, YUAN H, SCHUTZ H, et al. GRIN2B encephalopathy: novel findings on phenotype, variant clustering, functional consequences and treatment aspects [J]. J Med Genet, 2017, 54(7): 460-470.
- [13] PALMINI A, HOLTHAUSEN H. Focal malformations of cortical development: a most relevant etiology of epilepsy in children[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 111: 549-565.
- [14] 郭小宝, 阮永铭, 李文典, 等. 9号染色体臂间倒位的遗传效应分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(3):365.

(收稿日期:2021-10-19)

编辑:宋文颖