

# 17p11.2 微缺失微重复:Smith-Magenis 综合征和 Potocki-Lupski 综合征

黄伟伟<sup>1</sup> 周伟宁<sup>1</sup> 卢建<sup>1</sup> 李怡<sup>1</sup> 罗晓辉<sup>1</sup> 杨曦<sup>2</sup>

(1. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400;

2. 河南科技大学医学技术与工程学院, 河南 洛阳 471003)

**【摘要】 目的** 对本院进行微阵列比较基因组杂交(aCGH)检测结果进行回顾性分析。**方法** 2013年1月至2016年3月的5091份行aCGH检测的病例进行基因组拷贝数变异分析(CNV)。**结果** 检测出3例 Smith-Magenis 综合征(SMS)、5例 Potocki-Lupski 综合征(PTLS);其中3例为产前诊断病例,1例为 SMS,2例为 PTLS。**结论** aCGH 检测能有效检出 17p11.2 微缺失微重复,有助于提高临床诊断率,减少漏诊,在产前诊断中应用 aCGH 能降低新生儿的出生缺陷。

**【关键词】** aCGH;CNV;产前诊断;Smith-Magenis 综合征;Potocki-Lupski 综合征

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

**【Abstract】 Objective** The results of array based comparative genomic hybridization(aCGH) in our hospital were retrospectively analyzed. **Method** Genomic copy number variation analysis(CNV) was performed in 5091 cases that were detected by aCGH from March 2016 to January 2013. **Results** 3 cases were detected Smith-Magenis syndrome(17p11.2 microdeletion) and 5 cases were detected Potocki-Lupski syndrome(17p11.2 microduplication). 1 case of Smith-Magenis syndrome and 2 cases of Potocki-Lupski syndrome were prenatal diagnosis cases. **Conclusions** aCGH is effectively to detect 17p11.2 microdeletion microduplication, it can help to improve the clinical diagnostic rate and reduce missed diagnosis. The application of aCGH in prenatal diagnosis can reduce the birth rate of children with disease.

**【Key words】** aCGH; CNV; prenatal diagnosis;Smith-Magenis syndrome; Potocki-Lupski syndrome

染色体 17p11.2 区域相同位置的微缺失微重复会导致两种不同的综合征,分别是 Smith-Magenis 综合征(SMS)和 Potocki-Lupski 综合征(PTLS)。SMS 是由于 17p11.2 微缺失所致,主要临床表现是智力缺陷、面部表情异常、睡眠障碍以及行为问题,强迫症、自闭症、易怒、注意力不集中、情绪异常。相反 PTLS 是由于 17p11.2 微重复所致,主要临床表现是肌张力低下、睡眠呼吸暂停、结构性心血管异常、学习障碍、注意力不集中、强迫症、身材矮小<sup>[1-4]</sup>。国内少有 SMS 和 PTLS 基因检测的报道,本文应用微阵列比较基因组杂交(array based comparative

genomic hybridization, aCGH) 技术进行 17p11.2 微缺失微重复基因检测,检测出 3 例 SMS 综合征、5 例 PTLS 综合征。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 2013 年 1 月至 2016 年 3 月在本院进行 aCGH 检测病例,包括外周血和产前诊断标本,共计 5091 例样品。外周血行静脉采集 2.0 ml, EDTA 抗凝。产前诊断的取材根据妊娠周数不同于 11~14 周行绒毛穿刺活检,17~23 周行羊水穿刺,24 周之后脐带血穿刺,EDTA 抗凝。所有的 aCGH 检测均征得患者同意,并签署知情同意书。aCGH 产前诊断的标本同时行染色体 G 显带核型分析。

## 1.2 实验方法

1.2.1 aCGH 检测 标本基因组 DNA 提取使用 QIAGEN 公司生产的 QIAamp DNA Blood Mini Kit, 严格按照试剂盒说明书进行, 保持 DNA 浓度大于  $50\text{ng}/\mu\text{l}$ 。然后用安捷伦公司生产的 Sure-Print G3 Human CGH 8x60K Microarray Kit 进行 aCGH 检测。使用 Agilent Feature Extraction 10.7 软件进行数据提取, 最后 Agilent Genomic Workbench Lite Edition 7.0 软件对提取的数据进行分析, 参照 DECIPHER、ISCA、OMIM、DGV 等数据库进行致病性分析<sup>[5-6]</sup>。

1.2.2 G 显带分析 绒毛、羊水细胞原位培养并染色体 G 显带核型分析<sup>[7,8]</sup>, 脐血采用改良同步化染色体培养技术进行染色体核型 G 显带分析<sup>[9]</sup>。

## 2 结果

Feature Extraction 软件显示, 芯片质控均通

过, 说明提取的芯片数据有效。数据分析软件 Workbench Lite 使用 ADM-2 (Aberration Detection Method-2 algorithm) 算法阈值为 6.0, 探针的阈值  $\log_2$  为 0.35, 经过 aCGH 分析, 发现 3 例标本 17p11.2 位置 16763408-20133761 (hg18) 区段存在 3.37Mb 缺失 (图 1a), 4 例标本 17p11.2 位置 16763408-20133761 (hg18) 区段存在 3.37Mb 复制 (图 1b), 1 例 17p12p11.2 位置 15549649-18845678 (hg18) 区段存在 3.30Mb 重复 (图 1c), 8 例均为致病性片段缺失/复制, 17 号染色体 15549649-20133761 区域有 11 个明确的 OMIM 致病基因, 其中包含 *RAI1* 基因, *RAI1* 基因是目前确定的导致 SMS 和 PTLs 的最关键基因<sup>[2,10]</sup>。3 例产前诊断标本, 染色体 G 显带核型分析均正常。图 2 为 1 例脐血标本的 G 显带染色体核型图。

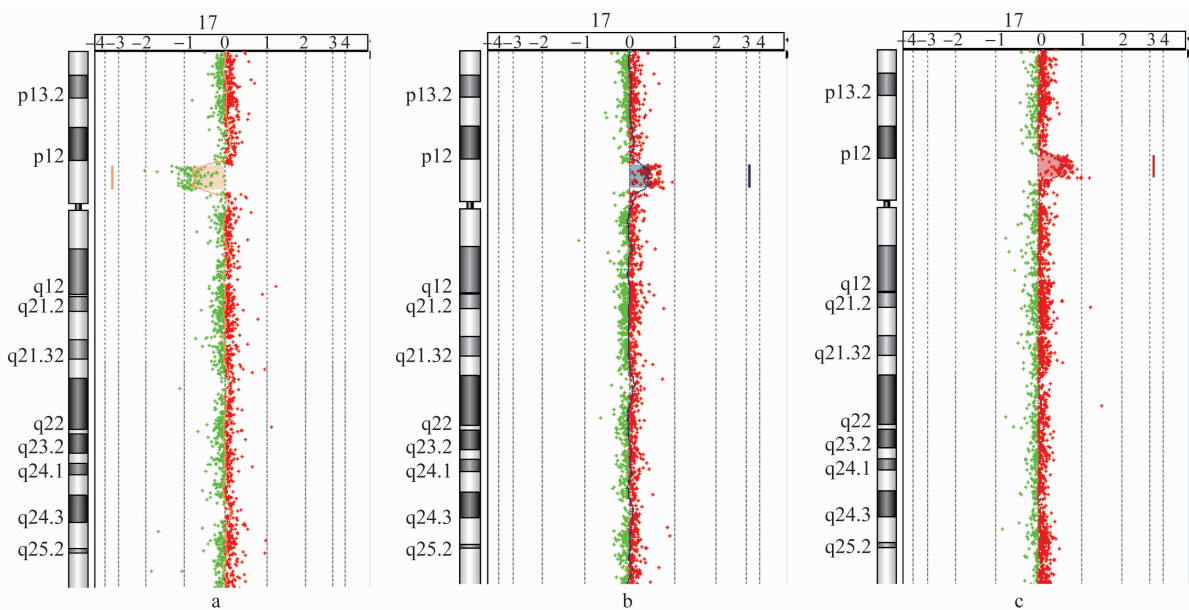


图 1 aCGH 结果分析图

3 例产前诊断标本, 染色体 G 显带核型分析均正常。a: 17p11.2 位置发生 3.37Mb 缺失; b: 17p11.2 位置发生 3.37Mb 重复; c: 17p12p11.2 位置发生 3.30Mb 重复

## 3 讨论

临床上 SMS 和 PTLs 都表现为发育迟缓、语言障碍、智力发育落后等, 此外 SMS 还表现为自我伤害、易怒睡眠障碍、肥胖、颅面/骨骼异常。SMS 临

床很少发生在童年晚期, 随着年龄的增加, 其临床症状表现也越明显<sup>[4]</sup>。PTLS 临床表现较 SMS 轻, PTLs 表现为肌张力减退、孤独症、结构性心血管异常、呼吸暂停<sup>[4]</sup>。我们的 SMS 和 PTLs 患者都有上面所述的一些临床表现。

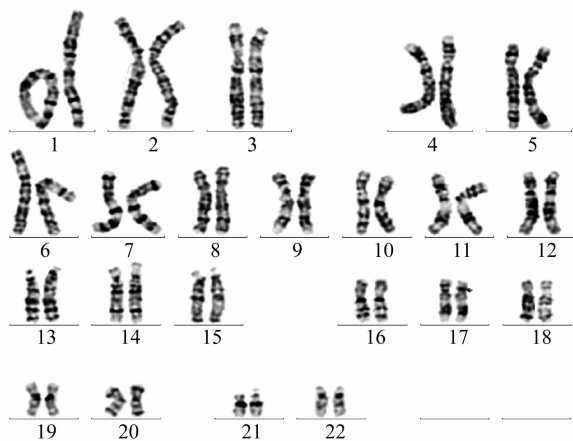


图 2 脐血 G 显带染色体核型分析图

17 号染色体基因含量在所有染色体中排第二，其上存在大量的染色体缺失重复致病区域<sup>[11]</sup>，它包含几个剂量敏感基因，如 *PMP22*、*PAFAH1B1*、*YWHAE*、*RAI1* 和 *NF1* 涉及多个基因疾病<sup>[12]</sup>。SMS 和 PTLs 是染色体 17p11.2 位置发生相反的微缺失微重复，导致敏感基因剂量发生改变<sup>[13]</sup>。一

般 17p11.2 微缺失微重复的断裂点相同，也有一些不同的，一般微缺失微重复异常的片段为 1.3~3.7 Mb，都包含 *RAI1* 基因。*RAI1* 基因拷贝数的变化与 SMS 和 PTLs 综合征有关，是致病的关键基因。

我们的 2 个 SMS 病例、4 个 PTLs 病例在相同位置发生了 3.37Mb (16763408-20133761) 的微缺失、微重复，另外 1 个 PTLs 病例发生了 3.30Mb (15549649-18845678) 微重复。这些病例的变异区域有 11 个剂量敏感基因，包括 *RAI1* 基因。染色体发生微缺失的地方，也有可能发生微重复，但很少有在相同位置发生缺失微重复的综合征的报道。一般来说，发生微重复的病例临床表现比微缺失的病例临床表现轻一些。SMS 发病率为 1/25 000~1/20 000，PTLS 的发病率更低，国内只有少数临床病例报道<sup>[1,4]</sup>。

本文采用 aCGH 技术检测出 17p11.2 微缺失微重复。检测出 3 例 SMS、5 例 PTLs，具体临床信息见表 1。

表 1 患者临床信息

综合征	编号	标本类型	临床信息
Smith-Magenis 综合征(SMS)	150074	全血	4 个月,女,运动障碍、肌张力低、下肢力弱,头围 39cm,抬头欠佳。
	160139	全血	8 岁,男,智力低下。
	160509	脐血	33 岁,孕 36 周,超声发现胎儿第三脑室、右侧侧脑室、后颅窝池扩张。
Potocki-Lupski 综合征(PTLS)	13470	全血	24 岁,4 岁才会走路,生活可自理,智力发育障碍。
	13522	羊水	24 岁,孕 20 周,胎儿宫内生长受限,唐氏筛查高风险。
	13770	脐血	25 岁,孕 30 周,胎儿宫内生长受限,胎儿偏小 3 周。
	14209	全血	7 个月,男,精神发育迟缓,可坐,反应欠佳。
	150413	全血	5 岁,女,精神发育迟缓,智力发育障碍。

3 个孕妇 B 超显示异常，采集的产前诊断标本行染色体 G 显带核型分析，没有检测出异常。但用 aCGH 检测出 1 例 SMS 和 2 例 PTLs 综合征产前诊断标本，其中 1 例羊水标本，系母系遗传。由于 SMS 和 PTLs 综合征临床表型较为严重，建议 3 对夫妇双方考虑终止妊娠。对于新发的突变所致 SMS 和 PTLs 综合征，再发风险小于 1%<sup>[14]</sup>，但再次妊娠时仍需进行产前诊断。

染色体核型分析技术是最为经典和常见的检测方法，但分辨率较低，一般只能检测出 10Mb 以上的重复、在缺、易位等结构异常<sup>[15]</sup>。随着分子生物学技术的进步，基因芯片被大家所认知，aCGH 在临床检测中应用的越来越广泛，aCGH 技术具有通量高、

分辨率高等特点，能检测出传统染色体核型分析不能检测出的微缺失、微重复。但 aCGH 不能检测出平衡易位、倒位等不存在染色缺失、重复的结构异常，也不能检测出多倍体及低比例嵌合<sup>[1]</sup>。对产前检查超声异常和智力低下、发育迟缓、癫痫、先天多发畸形与自闭症等症状的患者应用 aCGH 检测，对提高其诊断率具有重要意义。

参 考 文 献

[ 1 ] 何薇, 吴菁, 卢建, 等. Potocki-Lupski 综合征一例并文献复习[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 12: 105-106.  
 [ 2 ] 周满相. Smith-Magenis 综合征一例报道并文献复习[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 3: 95-96.

- [3] 王莹洁, 张淑梅. 在 Smith-Magenis 综合征中具有诊断意义的手异常:4 例 del(17)(p11.2 p11.2) 新患者[J]. 国际遗传学杂志, 1992,3:167-168.
- [4] Lee CG, Park SJ, Yun JN, et al. Reciprocal deletion and duplication of 17p11.2-11.2: Korean patients with Smith-Magenis syndrome and Potocki-Lupski syndrome [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(12):1586-1590.
- [5] 黄伟伟, 卢建, 杨曦, 等. 微阵列在 22 q11.2 微缺失综合征诊断和产前诊断中的应用[J]. 河南科技大学学报:医学版, 2015, 33,3:164-165.
- [6] 王逾男, 赵馨, 卢建, 等. 130 例胎儿侧脑室扩张与染色体异常关联性分析[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2015, 7(3):41-47.
- [7] 郭莉, 尹爱华, 王挺, 等. 产前诊断孕妇 103 例绒毛染色体核型分析[J]. 广东医学, 2014, 11:1722-1724.
- [8] 潘小英, 吴菁, 傅文婷, 等. 羊水细胞原位培养染色体制备技术在产前诊断上的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(5):43-44.
- [9] 王游声, 尹爱华, 吴菁, 等. 改良同步化染色体培养技术在脐血产前诊断中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(9):1911-1912.
- [10] Zhang F, Potocki L, Sampson JB, et al. Identification of uncommon recurrent Potocki-Lupski syndrome-associated dupli-

- cations and the distribution of rearrangement types and mechanisms in PTLs[J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(3):462 - 470.
- [11] Zody MC, Garber M, Adams DJ, et al. DNA sequence of human chromosome 17 and analysis of rearrangement in the human lineage[J]. Nature, 2006, 440(7087):1045-1049.
- [12] Shchelochkov OA, Cheung SW, Lupski JR. Genomic and clinical characteristics of microduplications in chromosome 17 [J]. Am J Med Genet A, 2010, 152A(5):1101-1110.
- [13] Heck DH, Gu W, Cao Y, et al. Opposing phenotypes in mice with Smith-Magenis deletion and Potocki - Lupski duplication syndromes suggest gene dosage effects on fluid consumption behavior [J]. Am J Med Genet A, 2012, 158a(11):2807-2814.
- [14] 沈理笑, 张劲松, 季星, 等. Smith-Magenis 综合征一例临床及遗传学研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(3):227-230.
- [15] 何俊英, 何鑫, 王丽丽, 等. 应用染色体芯片分析技术诊断 Smith-Magenis 综合征[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(4):281-282.

(收稿日期:2017-07-13)

编辑:宋文颖

(上接第 64 页)

儿存活率增加, 使胎儿出生后的生存质量提高, 这既为孕妇提供了新的选择空间, 又对提高出生人口素质具有积极意义。故胎儿医学势必会成为未来产科领域最活跃、最具发展前景的综合学科, 而产时胎儿手术作为胎儿医学的一部分, 为治疗出生缺陷儿提供了新途径, 相信在不久的将来产时胎儿手术也会得到进一步的发展。

## 参 考 文 献

- [1] Nasu K, Matsuki S, Kawano Y, et al. Choledochal cyst diag-

nosed and conservatively treated during pregnancy[J]. Am J Perinatol, 2004, 21(8):463-468.

- [2] 张金辉, 周钰昆, 张海燕. 胎儿腹腔囊肿 32 例产前诊断分析[J]. 河北医科大学学报, 2015, 38(8):984-986.
- [3] 刘彩霞, 刘婧一. 产时胎儿手术现状与发展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(9):799-802.

(收稿日期:2017-01-25)

编辑:宋文颖