

产前诊断 Apert 综合征 1 例并文献复习

李显笋 胡晶晶 蔡婵慧 钟银环*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 总结 1 例产前 Apert 综合征的临床资料及其家系的基因诊断, 结合文献探讨该病的特点、产前诊断及鉴别诊断。**方法** 报告 1 例产前 Apert 综合征的超声影像、磁共振影像、尸体解剖等辅助检查及基因诊断结果, 结合文献进行分析。**结果** 产前三维超声以及引产后尸检提示胎儿以颅缝早闭、双手双足并指/趾畸形、颜面部畸形为主要临床表现, 基因检测提示胎儿存在 *FGFR2* 基因的第 7 外显子的杂合突变。**结论** *FGFR2* 基因 c. 755C>G (p. S252W) 突变是该例 Apert 综合征的致病原因, 影像表现结合基因分析可助确诊及产前诊断。

【关键词】 Apert 综合征; 颅缝早闭; *FGFR2* 基因; 基因突变

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

A case of prenatal diagnosis of Apert syndrome and literature review

Li Xianzheng, Hu Jingjing, Cai Chan-hui, Zhong Yinhuan

Guangdong women and children hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, China

Corresponding author: Zhong Yinhuan, E-mail: yinhuan_zhong@163.com

【Abstract】 Objective The clinical data and genetic diagnosis of a case of prenatal Apert syndrome (AS) were summarized, and the characteristics, prenatal diagnosis and differential diagnosis of the disease were discussed combined with literature. **Methods** A case of prenatal AS was diagnosed by ultrasonography, MRI imaging and genetic diagnosis. **Results** Prenatal three-dimensional ultrasound and post-labor autopsy indicated that the main clinical manifestations of the fetus were Craniosynostosis, Hand-bipedal syndactyly/dactyly deformity, and Facial deformity. Genetic testing indicated that the fetus had heterozygous mutation in exon 7 of *FGFR2* gene. **Conclusions** The mutation of *FGFR2* gene c. 755C > G (p. S252W) is the pathogenic cause of this case of AS, and imaging findings combined with genetic analysis can help to confirm the diagnosis and prenatal diagnosis.

【Key words】 Apert syndrome; Craniosynostosis; *FGFR2*; Gene mutation

Apert 综合征 (Apert syndrome, AS), 又称尖头并指综合征, 是一种罕见的常染色体显性遗传的先天性畸形综合征, 最初由法国医生 Apert^[1] 在 1906 年描述, 因此而得名。AS 的发病率约为 1/65 000^[2], 主要表现为颅骨和颜面部异常, 且伴有并指(趾)畸形的一组综合病征。AS 与 *FGFR2* 基因的点突变有密切关系, 大约 98.6% 是由 *FGFR2* 基因的 S252W 或 P253R 突变引起的^[3]。本文将对 1 例产

前诊断 Apert 综合征胎儿的临床资料进行总结, 同时进行文献复习, 旨在提高产前临床医生对该疾病的认识, 帮助临床产前诊断及遗传咨询。

1 对象与方法

1.1 对象 孕妇, 34 岁, 身高 155cm, 体重 50kg, G2P0A1, 既往体健, 平素月经规则。孕 31⁺ 周 (自然妊娠), 外院超声发现胎儿蛛网膜囊肿、可疑颅骨骨缝早闭、透明隔显示不清等, 遂来本院产前诊断门诊就诊。复查三维超声以及头部磁共振成像

(magnetic resonance imaging, MRI), 同时在孕妇知情同意下, 行脐带血染色体微阵列检查以及医学外显子检测。

1.2 方法

1.2.1 胎儿脐带血染色体微阵列检测 使用 QIAamp DNA Blood Mini Kit 提取试剂盒(德国 Qiagen 公司)对胎儿脐带血细胞进行基因组 DNA 的提取, 使用美国 Affymetrix 公司的 CytoScan 750k 芯片, 对提取的脐血 DNA 进行酶切、连接、PCR 扩增, 产物纯化及片段化、标记及杂交, 芯片洗涤后扫描。检测结果使用 Chromosome Analysis Suite(ChAS; version 3.1.0.15) 软件进行分析, 最终结果判读参照 OMIM、UCSC、ISCA、DGV、DECIPHER 等数据库。

1.2.2 胎儿脐带血医学外显子检测 征得孕妇夫妻双方知情同意后, 抽取胎儿脐带血及其父母外周血, 提取全血基因组 DNA, 进行骨骼发育异常相关基因医学外显子检测。针对检测到的基因突变, 利用 Mutation Taster, SIFT 以及生物信息学软件 uniprot、swiss model 进行分析, 预测该突变的致病性。

2 结果

2.1 三维超声成像检查 ①颅脑异常: 冠状缝未见显示, 头型异常, 头颅前后径较短, 枕额径(occipitofrontaldiameter, OFD) 约 103mm; 双侧侧脑室前角融合, 考虑透明隔发育不良; 小脑蚓部形态欠饱满, 面积约 1.38cm²; 脑中线处第三脑室及丘脑后上方见一无回声区, 大小约: 13mm×7mm, 边界清, 内透声佳, 内未探及彩色血流信号(图 1c、1d)。②颜面部异常声像: 上唇皮肤回声未见明显中断; 硬腭高拱, 鼻梁较扁平, 前额皮下软组织层增厚, 考虑中面部发育不良(图 1e)。③双手并指呈“手套征”, 双足并趾(图 1a、1b)。

2.2 头部磁共振成像检查: 胎儿双顶径约 8.5cm, 冠状位结合矢状位示胎儿头颅略呈尖头畸形。透明隔间腔未见, 双侧脑室前角略增宽并融合, 呈方形改变。视交叉较细, 眶距增宽, 双侧眼球凸出。小脑蚓部存在, 较小, 高径约 1.48cm(图 1g、1h)。

2.3 胎儿脐带血染色体微阵列检测 胎儿未发现明显基因拷贝数变异。

2.4 胎儿脐带血医学外显子检测 检测骨骼发育异常相关基因, 发现胎儿 *FGFR2* 基因(NM_022970) c. 755C>G (p. S252W) 杂合, 即存在 *FGFR2* 基因第 7 外显子的杂合突变, 导致 252 位密码子的丝氨酸变成色氨酸。胎儿父母均未检出相同的基因突变。胎儿该致病突变为新发突变。

2.5 孕妇于 34 周行引产手术, 死胎病理尸检结果如下 ①体表检测: 男性胎儿, 重 2152g。眼距宽 3cm, 面部畸形, 口角向右侧歪斜, 四肢手指足趾并指, 局部皮肤剥脱。②体腔检查: 胸腔和腹腔血性积液。头颅: 前囟大小 3cm×4cm、后囟已闭。③组织学检查: 左、右手指肉团镜下可见鳞状上皮被覆, 表面过度角化, 可见不成熟皮肤附属器结构(图 1h)。

由上述结果可见, 本例病例胎儿存在 *FGFR2* 基因突变, 结合产前超声、MRI 检查以及产后尸体外观, 发现颅缝早闭、颜面部发育不良、四肢手指足趾并指畸形, 确诊该病例为 Apert 综合征。

3 讨论

Apert 综合征是以颅缝早闭、脑/面部畸形、双侧并指趾畸形、智力缺陷等为主要临床表现的综合征, 多以散发新发病例为主。主要是由于 *FGFR2* 基因突变而引起的一种常染色体显性遗传疾病^[4]。AS 几乎都是由父系来源的 *FGFR2* 基因自发突变引起的, 随着父亲年龄的增大, 父方生殖细胞中 *FGFR2* 基因突变频率也增加, 从而 AS 的发病率也会增加^[5]。

FGFR2 基因定位于 10 号染色体长臂 q26, 编码一个具有细胞外区域的跨膜受体, 包括 3 个免疫球蛋白样结构域(Ig I、Ig II 和 Ig III)、1 个疏水跨膜段和 1 个细胞质酪氨酸激酶 1 结构域^[6]。该受体能够与成纤维细胞生长因子配体(FGFs)结合激活, 并在细胞增殖、血管生成、骨分化等中发挥作用。常见 *FGFR2* 基因突变类型有 p. Ser252Trp (S252W) 755C>G 以及 p. Pro253Arg (P253R) 758C>G, 其中 S252W 突变通常伴随着严重的颅面骨骼畸形, 腭裂的发生率较高, 而 P253R 突变常伴随更突出指趾

畸形^[7]。此外,S252W突变的患者其视力异常、鼻泪管梗阻、散光和斜视更为明显^[8]。S252W和P253R突变发生在Ig II和Ig III免疫球蛋白样结构域的链接部分,增强了突变蛋白与配体的结合,使得FGFs/FGFRs信号表达上调^[9, 10],间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的骨分化率增加,从而导致颅缝早闭的发生^[11]。FGFR2基因突变也会引起蛋白质的结构改变,进而激活其下游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,

MAPK)、丝/苏氨酸激酶(serine threonine kinase, AKT)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)等众多信号通路,削弱成骨软骨细胞体内外的增殖分化,导致骨骼系统发育障碍^[12-14]。这2种类型的突变约占AS的98.6%,其他基因型,如基因缺失、铝元素插入、杂合突变和序列变异等也可导致AS的发生^[15]。

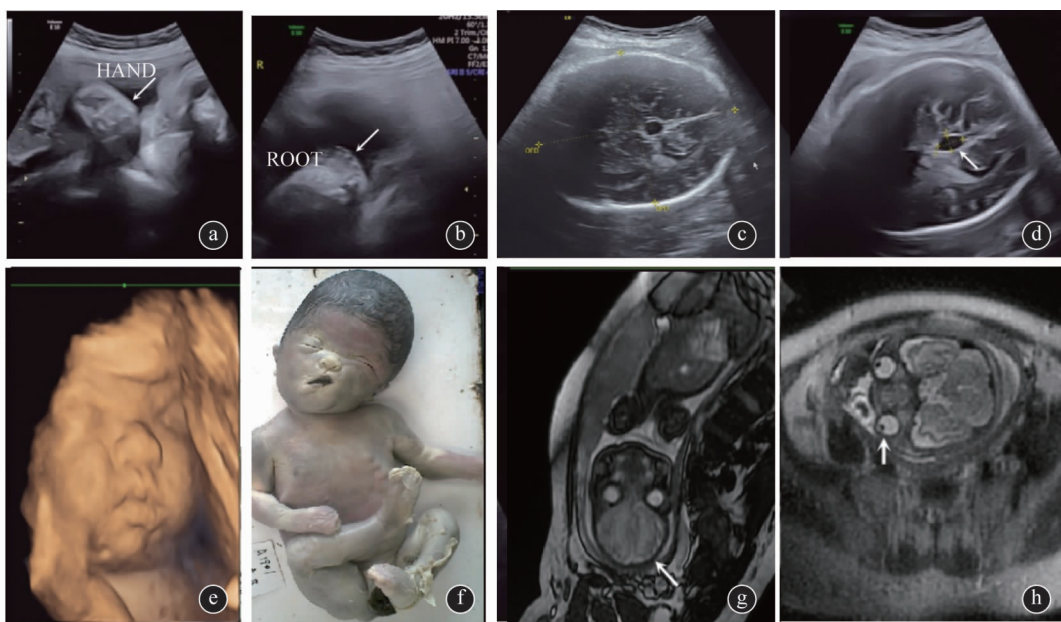


图1 胎儿影像学图像及引产后图像

a. 超声示胎儿双手并指呈“手套征”; b. 超声示胎儿双足并趾; c. 超声示头颅前后径较短, OFD约103mm; d. 超声示脑中线处第三脑室及丘脑后一无回声区, 大小约:13mm×7mm; e. 三维超声示胎儿面部结构畸形; f. AS引产后胎儿尸检示胎儿颜面部畸形、手指足趾并指畸形; g. MRI示胎儿尖头畸形; h. MRI示胎儿眶距增宽, 双侧眼球凸出

本病例 *FGFR2* 基因第7外显子 c. 252C>G 发生杂合突变, 为单碱基交换错义突变, Mutation Taster、PROVEAN、SIFT 以及 dbSNP 预测均为致病突变。本研究中, 胎儿父母双亲表型正常, 未检测到 *FGFR2* 基因突变, 胎儿 *FGFR2* 基因应为新发致病突变。AS 患者以新发突变为主, 环境、表观遗传学和遗传学的复杂相互作用可能参与了 AS 发生发展的整个过程^[16]。本例病例基因突变为 S252W, 具有典型的颅面部畸形与并指/趾畸形。有文献报道, 唇腭裂缺陷在 S252W 突变患者中更为常见, 但本病例无论超声影像还是尸检结果均未发现胎儿具有唇腭裂缺陷^[17]。

FGFR2 基因作为多种颅缝早闭综合症的致病基因, *FGFR2* 基因突变可致多种颅缝早闭综合症, 如 Crouzon 综合症、Apert 综合症、Pfeiffer 综合症等^[18]。与 AS 不同, Crouzon 综合症以颅骨及面部畸形为主要特征, 表现为尖头畸形、上颌骨发育不全、中面部塌陷及代偿性突眼及眼眶距增宽畸形, 但多数不伴有并指(趾)畸形^[19]。而 Pfeiffer 综合症, 除了颅缝早闭、颅面部畸形, 主要特征为桡侧指宽而短, 拇指偏向桡侧的尖头并指(趾)畸形, 患者智力一般正常, 致病基因除了 *FGFR2* 外还有 *FGFR1* 基因突变等^[20]。*FGFR2* 基因突变具有多样性, 有研究发现, *FGFR2* 基因即使有相同的单核苷酸突变, 也

可能会呈现两种不同的综合征的表型,如同样为 *FGFR2* 的半胱氨酸 342 酪氨酸突变,有些表现为 Crouzon 综合征,有些却表现为 Apert 综合征,其原因目前尚不明确,对疾病调节因子的进一步研究也许可以解释这一现象^[21]。

由于产前成像的局限性,产前早期超声发现 AS 存在一定困难。有文献报道,颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)的增加可能与 AS 相关,可能是由于细胞外基质组成的改变从而导致 *FGFR2* 蛋白构象发生改变,然而,NT 增厚与 AS 之间的相关性仍需进一步证实^[22]。目前,产前超声发现 AS 患儿一般在孕中晚期,三维超声成像技术在胎儿面部结构中的应用可提示诊断 AS 并评估其畸形程度。然而,产前超声诊断双足趾并趾畸形难度较大,易漏诊,可能与宫内胎儿双足趾较短、足趾间毗邻紧密、活动度小,不易观察到受累程度较轻的并趾畸形有关。当产前超声检查提示胎儿表现为尖颅,短头,头颅形状不规则,或典型的头颅“三叶草征”^[23],或表现为双侧肢体对称性并指(趾)畸形即“手套征”时,应高度怀疑胎儿存在骨发育异常相关的 Apert 综合征,需进一步行胎儿的产前基因测序以明确诊断。

AS 患儿的出生会给患儿及家庭带来巨大的伤害。为尽可能矫正颅颌面、手足畸形及恢复各器官功能,患儿出生 2~3 年需进行多次手术,治疗历时长,费用高昂,而多种畸形对 AS 患儿的预后产生诸多不良影响,多数死于呼吸道梗阻和颅内压增高引起的并发症。因此,随着遗传学、分子生物学、基因组学等技术的发展,对孕期三维超声怀疑该病的胎儿应尽早进行基因检测,为 Apert 综合征的确诊提供分子遗传学依据。同时,应加强临床医师对 Apert 综合征的认识,指导产前遗传咨询,提高产前诊断率,预防出生缺陷,减低患儿家庭及社会的负担。

参 考 文 献

- [1] BREIK O, MAHINDU A, MOORE MH, et al. Apert syndrome: Surgical outcomes and perspectives [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2016, 44(9): 1238-1245.
- [2] WILKIE AO, SLANEY SF, OLDRIDGE M, et al. Apert

syndrome results from localized mutations of *FGFR2* and is allelic with Crouzon syndrome [J]. Nat Genet, 1995, 9(2): 165-172.

- [3] ANDERSON PJ, NETHERWAY DJ, ABBOTT AH, et al. Analysis of intracranial volume in apert syndrome genotypes [J]. Pediatr Neurosurg, 2004, 40(4): 161-164.
- [4] MANTILLA-CAPACHO JM, ARNAUD L, DIAZ-RODRIGUEZ M, et al. Apert syndrome with preaxial polydactyly showing the typical mutation Ser252Trp in the *FGFR2* gene [J]. Genet Couns, 2005, 16(4): 403-406.
- [5] FEARON JA, PODNER C. Apert syndrome: evaluation of a treatment algorithm [J]. Plast Reconstr Surg, 2013, 131(1): 132-142.
- [6] ESWARAKUMAR VP, LAX I, SCHLESSINGER J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(2): 139-149.
- [7] 代礼, 李娜娜, 袁玉梅, 等. 一例 Apert 综合征患者的 *FGFR2* 基因突变分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(6): 682-684.
- [8] YE H, ATIQUE R, FANGANIELLO RD, et al. Cell Type-Dependent Nonspecific Fibroblast Growth Factor Signaling in Apert Syndrome [J]. Stem Cells Dev, 2016, 25(16): 1249-1260.
- [9] LIU C, CUI Y, LUAN J, et al. The molecular and cellular basis of Apert syndrome [J]. Intractable Rare Dis Res, 2013, 2(4): 115-122.
- [10] 杨玲, 朱湘玉, 李洁. 新生儿 Apert 综合征基因分析并文献复习 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(12): 107-109.
- [11] LIU C, CUI Y, LUAN J, et al. The molecular and cellular basis of Apert syndrome [J]. Intractable Rare Dis Res, 2013, 2(4): 115-122.
- [12] KOSINSKI P, LUTEREK K, WIELGOS M. Diaphragmatic hernia as an early ultrasound manifestation of Apert syndrome [J]. Ginekol Pol, 2016, 87(12): 830.
- [13] LIU C, CUI Y, LUAN J, et al. The molecular and cellular basis of Apert syndrome [J]. Intractable Rare Dis Res, 2013, 2(4): 115-122.
- [14] 陈鹏, 张凡喜, 周玉峰, 等. *FGFR2* 功能增强对软骨内成骨作用的机制研究 [J]. 重庆医学, 2015, 44(08): 1009-1011.
- [15] TORRES L, HERNANDEZ G, BARRERA A, et al. Molecular analysis of exons 8, 9 and 10 of the fibroblast growth factor receptor 2 (*FGFR2*) gene in two families with index cases of Apert Syndrome [J]. Colomb Med (Cali), 2015, 46(3): 150-153.

(下转 58 页)

- [2] MEKKAWY MK, KAMEL AK, THOMAS MM, et al. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature[J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(2):e1546.
- [3] SOUTH ST, WHITBY H, BATTAGLIA A, et al. Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations[J]. Eur J Hum Genet, 2008, 16(1):45-52.
- [4] GIGLIO S, CALVARI V, GREGATO G, et al. Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor-gene clusters mediate the recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation[J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(2):276-285.
- [5] CONCOLINO D, ROSSI E, STRISCIUGLIO P, et al. Deletion of a 760 kb region at 4p16 determines the prenatal and postnatal growth retardation characteristic of Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. J Med Genet, 2007, 44(10):647-650.
- [6] WRIGHT TJ, RICKE DO, DENISON K, et al. A transcript map of the newly defined 165 kb Wolf-Hirschhorn syndrome critical region[J]. Hum Mol Genet, 1997, 6(2):317-324.
- [7] ANDERSEN EF, CAREY JC, EARL DL, et al. Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2014, 22(4):464-470.
- [8] KERZENDORFER C, HANNES F, COLNAGHI R, et al. Characterizing the functional consequences of haploinsufficiency of NELF-A (WHSC2) and SLBP identifies novel cellular phenotypes in Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(10):2181-2193.
- [9] ZHANG X, CHEN G, LU Y, et al. Association of mitochondrial letm1 with epileptic seizures[J]. Cereb Cortex, 2014, 24(10):2533-2540.
- [10] OKAMOTO N, OHMACHI K, SHIMADA S, et al. 109? kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2013, 161A(6):1465-1469.
- [11] SHANNON NL, MALTBY EL, RIGBY AS, et al. An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality[J]. J Med Genet, 2001, 38(10):674-679.

(收稿日期:2021-07-09)

编辑:宋文颖

(上接 55 页)

- [16] AZOURY SC, REDDY S, SHUKLA V, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(12):1479-1488.
- [17] SLANEY SF, OLDRIDGE M, HURST JA, et al. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome[J]. Am J Hum Genet, 1996, 58(5):923-932.
- [18] KUNWAR F, TEWARI S, BAKSHI SR. Apert syndrome with S252W FGFR2 mutation and characterization using Phenomizer: An Indian case report[J]. J Oral Biol Craniofac Res, 2017, 7(1):67-71.
- [19] FERNANDES MB, MAXIMINO LP, PEROSA GB, et al. Apert and Crouzon syndromes-Cognitive development, brain abnormalities, and molecular aspects[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(6):1532-1537.
- [20] NAZZARO A, DELLA M M, LONARDO F, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of a case of Pfeiffer syndrome without cloverleaf skull and review of the literature[J]. Prenat Diagn, 2004, 24(11):918-922.
- [21] HANSEN WF, RIJHSINGHANI A, GRANT S, et al. Prenatal diagnosis of Apert syndrome[J]. Fetal Diagn Ther, 2004, 19(2):127-130.
- [22] ALEEM S, HOWARTH ES. Apert syndrome associated with increased fetal nuchal translucency[J]. Prenat Diagn, 2005, 25(11):1066-1067.
- [23] WEBER B, SCHWABEGGER AH, VODOPIUTZ J, et al. Prenatal diagnosis of apert syndrome with cloverleaf skull deformity using ultrasound, fetal magnetic resonance imaging and genetic analysis[J]. Fetal Diagn Ther, 2010, 27(1):51-56.

(收稿日期:2021-07-10)

编辑:宋文颖