

# 应用染色体微阵列技术检测 2q37 缺失综合征

黄华洁 兰菲菲 彭海山 黄伟伟 卢建 姚翠泽\*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

**【摘要】 目的** 产前诊断 1 例胎儿 2q37 缺失,并结合病例和文献资料探讨 2q37 缺失综合征的临床表型及诊断方法。**方法** 对羊水细胞进行染色体核型分析及基因组拷贝数变异分析。**结果** 检测到胎儿 2 号染色体 2q37.2-qter 存在约 6.2Mb 缺失,该区域与“2q37 缺失综合征”重叠。**结论** 导致该综合征的缺失区域差异大,临床表型不完全外显,染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)对该病诊断具有重要意义。

**【关键词】** 2q37 缺失综合征; 染色体微阵列; 不完全外显

**【中图分类号】** R714.53 **【文献标识码】** A

**【Abstract】 Objective** A fetus was diagnosed as 2q37 microdeletion. Combine the case and literature to explore the clinical phenotype and diagnosis. **Method** The karyotype analysis and genomic copy number variation analysis of amniotic fluid cells were performed. **Results** Approximately 6.2 Mb deletion on 2q37.2-qter which overlaps with “2q37 microdeletion syndrome” (OMIM600430) was detected. **Conclusions** The deletion area of the syndrome is various and the clinical phenotype is not completely explicit. Chromosomal Microarray Analysis (CMA) is of great significance for the diagnosis of this disease.

**【Key words】** 2q37 deletion syndrome; Chromosomal microarray analysis; Incomplete penetrance

2q37 缺失综合征(OMIM # 600430),可导致 BDMR 综合征(brachydactylymental retardation syndrome),是一种罕见的以生长发育迟缓、骨、心血管、神经系统改变为特征的常染色体显性遗传病。由于缺失片段的大小不同,以及其中所涉及的基因不同,其临床表型具有高度异质性,主要包括短指畸形、身材矮小、发育迟缓、面部畸形、轻中度的智力障碍、孤独症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)等。本研究应用单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism microarray, SNP-array)技术检出 2q37.2-q37.3 缺失的胎儿,并结合文献分析,提高对 2q37 缺失综合征表型和致病基因的认识。

## 1 资料和方法

1.1 临床资料 孕妇 29 岁,停经 22 周,孕早期先

兆流产安胎史,因唐氏筛查 21-三体风险值为 1:14,来广东省妇幼保健院产前诊断中心就诊。经过充分咨询并知情选择后,孕妇在 B 型超声引导下行羊膜腔穿刺术,采集羊水约 30ml 进行羊水染色体核型分析和染色体微阵列检测。

### 1.2 研究方法

1.2.1 羊水染色体核型分析 将羊水接种、培养,收获后制片,再经 G 显带染色后分析核型。操作过程严格按照实验室规范。

1.2.2 CMA 检测 采用 Affymetrix 公司的 Cyto-scan 750k 芯片,严格按其提供的流程操作。数据分析所参考的数据库包括: DGV 数据库、DECIPHER 数据库、OMIM 数据库、Cligene 数据库等。

## 2 结果

羊水 G 显带染色体核型结果为 46, XN, del(2)(q37); 夫妻双方的外周血核型结果正常。提示胎儿

为新发的染色体异常。

染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)检测结果提示2号染色体2q37.2-qter位置存在缺失 arr[hg19] 2q37.3(236,

584,897-242,782,258)×1,大小约为6.2Mb,涉及80个基因,其中包含 *HDAC4*、*TWIST2*、*KIF1A*、*STK25* 等44个OMIM基因,为致病性CNV,可导致“2q37缺失综合征”(OMIM#600430),见图1。

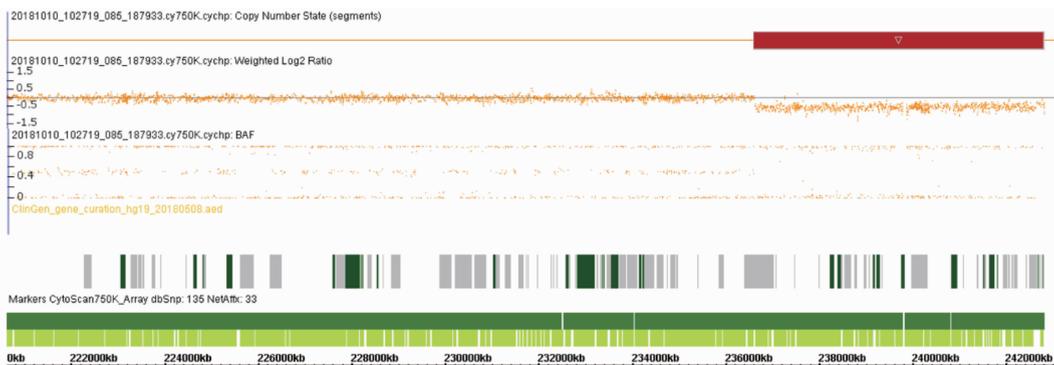


图1 胎儿羊水染色体微阵列结果图

### 3 讨论

首例2q37缺失综合征于1989年由Gorski等<sup>[1]</sup>报道,该患儿主要表现为肌张力减退、发育迟缓和面部畸形。由于不完全外显以及缺失的区域不同,2q37缺失综合征的临床特征存在较大差异。Le等总结103个病例发现发育迟缓占79%,为所有患者中外显率最高,颅面畸形占86%,肢体畸形占61%,其中E型短指(BDE)占总数48%,超重和肥胖占34%,还有30%的患者出现自闭症特征。本病例中孕妇因唐氏综合征产前筛查高风险就诊,胎儿暂未发现超声异常,在告知孕妇各项检测技术的优势、检测范围及局限性后,其自愿选择进行羊水穿刺的产前诊断。对于胎儿产前诊断结果提示为2q37缺失综合征,但未出现超声异常的原因可能是由于2q37缺失综合征临床表型多样且不完全外显,其中颅面畸形的圆脸、前额突出、上唇薄、眉毛弓形突出及短指症等症状不易或不能通过超声诊断;另一个原因可能是胎儿因孕周过早暂未表现出异常,且智力发育和神经发育方面的异常也无法通过产前检查进行评估。另一方面,目前尚未发现文献报道2q37缺失综合征在胎儿时期的表现,提示该病可能缺乏超声特异性特征,难以在胎儿期识别出,较容易导致该病的漏检。

80%~85%的2q37缺失综合征患者可通过染

色体分析检出,15%~20%的病例因小片段缺失而通过其他方法如荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH),多重链接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)、CMA等检测<sup>[2]</sup>。随着分子检测技术的发展,2q37缺失综合征的基因型-表型相关性研究也发展得更加深入。Chaabouni等<sup>[3]</sup>描述该综合征引起短指表型的关键区域包括*HDAC4*和*STK25*。随后Williams等<sup>[4]</sup>于2010年报道了6例无亲缘关系的短指智力低下综合征(brachydactyly mental retardation, BDMR)患者,其中4例染色体2q37缺失涉及*HDAC4*基因,2例*HDAC4*基因发生点突变。据报道,*HDAC4*是一种组蛋白去乙酰化酶,在调节骨、肌肉、神经和心脏发育中发挥重要作用,通过与转录因子Runx2和MEF2C相互作用并抑制转录,从而抑制软骨细胞肥大和软骨内骨形成<sup>[5]</sup>。而小鼠研究表明,*HDAC4*缺失可引起发育中骨的过早骨化而导致骨骼畸形<sup>[6]</sup>。因此,Williams结合6例无亲缘关系BDMR患者共有*HDAC4*缺陷的发现和以往报道的*hdac4*<sup>(-/-)</sup>小鼠出现严重骨骼畸形的现象,认为*HDAC4*基因的缺失或突变是导致2q37缺失综合征具有类似于BDMR综合征和AHO表型的主要原因。Villavicencio-Lorini等<sup>[7]</sup>于2013年报道了一个家系于2q37.3位置缺失约800bp,包含*HDAC4*和*TWIST2*,表现为智力障碍而未出现短

指症。相反, Jean-Marcais 等<sup>[8]</sup>报道一个家系 2q37.3 区域内缺失相对较小的片段同样包含了 *HDAC4* 和 *TWIST2*, 表现为短指症而智力正常。而 Wheeler 等<sup>[9]</sup>的研究同时表明 *HDAC4* 缺陷可单独引起 BDE, 却不一定导致智力障碍。Leroy 等<sup>[10]</sup>发现未表现短指症的患者同样具有 *HDAC4* 缺失。这些研究表明 *HDAC4* 对 2q37 缺失综合征表型的影响较为复杂, 具有不确定性, 可能存在其他调控机制。

另外, Imitola 等<sup>[11]</sup>于 2015 年通过研究 2q37 缺失综合征患者的 496kb 缺失区域, 证明 *STK25* 在该区域中与神经发育作用关系最大, 可导致小头畸形和神经发育迟缓。Leroy 等<sup>[10]</sup>分析了 14 个 2q37 缺失综合征患者中的 10 个表现为短指症的病例, 使用 Manteia 数据库分析出共同缺失的基因包括 *PER2*、*TWIST2*、*HDAC4*、*GPC1*、*GPR35*、*FARP2*、*STK25* 和 *PDC1*。其中 *TWIST2* 与各类骨骼畸形如四肢短小、脊椎异常和颅面形态改变有关。Pacault 等<sup>[12]</sup>报道一位孤独症谱系障碍(ASD)和智力障碍(ID)的患者在 2q37.2 位置有 1.06Mb 缺失, 包含 *AGAP1* 和 *SH3BP4* 基因, 提示这两个基因可能为 ASD 和 ID 的候选基因。

由于目前 2q37 缺失综合征报道例数较少, 其基因型与相应表型的关系尚不明确, 临床症状可能由于表现度和外显率存在个体差异, 因此, 临床医生应做好遗传咨询。SNP-array 是目前检测基因组拷贝数变异的首选方法, 探针涵盖几乎全部致病性 CNV, 数据库注释明确。对于小片段引起的 2q37 缺失综合征, 染色体核型分析不易检出, 而 CMA 对该类疾病诊断具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Gorski JL, Cox B A, Kyine M, et al. Terminal deletion of the long arm of chromosome 2 in a mildly dysmorphic hypotonic infant with karyotype 46, XY, del(2)(q37)[J]. *Am J Med Genet*, 1989, 32(3):350-352.
- [2] Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *Gene Reviews?* [M]. Seattle (WA): University of Washington, 2007. 1-16.
- [3] Chaabouni M, Le Merrer M, Raoul O, et al. Molecular cytogenetic analysis of five 2q37 deletions: refining the brachydactyly candidate region[J]. *Eur J Med Genet*, 2006, 49(3): 255-263.
- [4] Williams SR, Aldred MA, Der Kaloustian VM, et al. Haploinsufficiency of *HDAC4* causes brachydactyly mental retardation syndrome, with brachydactyly type E, developmental delays, and behavioral problems[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87(2):219-228.
- [5] Wang AH, Bertos NR, Vezmar M, et al. *HDAC4*, a human histone deacetylase related to yeast *HDA1*, is a transcriptional corepressor[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(11):7816-7827.
- [6] Vega RB, Matsuda K, Oh J, et al. Histone deacetylase 4 controls chondrocyte hypertrophy during skeletogenesis[J]. *Cell*, 2004, 119(4):555-566.
- [7] Villavicencio-Lorini P, Klopocki E, Trimborn M, et al. Phenotypic variant of Brachydactyly-mental retardation syndrome in a family with an inherited interstitial 2q37.3 microdeletion including *HDAC4*[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(7):743-748.
- [8] Jean-Marcais N, Decamp M, Gerard M, et al. The first familial case of inherited 2q37.3 interstitial deletion with isolated skeletal abnormalities including brachydactyly type E and short stature[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(1):185-189.
- [9] Wheeler PG, Huang D, Dai Z. Haploinsufficiency of *HDAC4* does not cause intellectual disability in all affected individuals[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(7):1826-1829.
- [10] Leroy C, Landais E, Briault S, et al. The 2q37-deletion syndrome: an update of the clinical spectrum including overweight, brachydactyly and behavioural features in 14 new patients[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(6):602-612.
- [11] Imitola J, Khurana DS, Teplyuk NM, et al. A novel 2q37 microdeletion containing human neural progenitors genes including *STK25* results in severe developmental delay, epilepsy, and microcephaly[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(11):2808-2816.
- [12] Pacault M, Nizon M, Pichon O, et al. A de novo 2q37.2 deletion encompassing *AGAP1* and *SH3BP4* in a patient with autism and intellectual disability[J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(12):103586.

(收稿日期:2019-08-02)

编辑:宋文颖