

# 1例22q11微重复综合征家系产前诊断及文献复习

柴丽芬 邓丽娟 蔡庆 冯佳

(银川市妇幼保健院 孕产保健部,宁夏回族自治区 银川 750001)

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 B

22q11重复综合征是指染色体22q11区域低拷贝重复序列失调导致的临床症状异质性很高的一组先天性疾病,多涉及VCFS/DGS同一区域,也可存在于VCFS/DGS区域的远端,通常存在共同的3 Mb或1.5 Mb串联重复。最常见的临床症状有智力障碍、精神运动发育迟滞、生长受限、肌张力低下以及不同程度的DGS/VCFS表型,如腭咽发育不全、腭裂、先天性心脏病、耳聋、肾生殖系统畸形、胸腺缺如、无脾、认知障碍等,但由于外显率及表现度的差异,临床表现具有高度异质性<sup>[1,2]</sup>。本文报道产前诊断1例22q11微重复综合征家系并对22q11微重复综合征相关文献进行复习,提高对该病的认识并供遗传咨询同行参考。

## 1 病例资料

孕妇36岁,G2P0,此次妊娠自然受孕,早孕期顺利。孕17周因高龄妊娠,行无创DNA检测(NIPT)为低风险。孕25<sup>+</sup>5周,因“高龄妊娠、Ⅲ级超声提示胎儿双侧侧脑室增宽(右侧10.6mm,左侧10.3mm)、左心室强光斑”于2020年6月2日在银川市妇幼保健院产前诊断中心就诊咨询,行羊水穿刺G显带染色体核型分析技术和二代基因测序技术对未经培养的羊水样本做拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)。既往史:自然流产一次。否认近亲结婚,否认家族遗传病史。

## 2 遗传学检测

孕妇经遗传咨询后,自愿接受羊膜腔穿刺术和

产前诊断。处置方法:术前排除孕妇流产感染等风险,签署知情同意书,于孕25<sup>+</sup>5周行超声引导下羊膜腔穿刺术,抽取羊水20ml,其中10ml羊水用于细胞培养和G显带核型分析,另外10ml羊水委托湖南家辉遗传专科医院进行胎儿低覆盖度的拷贝数变异测序(CNV-seq),测序结果经染色体非整倍体及基因微缺失分析软件进行生物信息学分析及注释。

## 3 结果

3.1 检测结果 胎儿羊水细胞G显带核型分析未见异常,CNV-seq结果为seq[hg19]dup(22)(q11.21),提示胎儿22号染色体q11.21处重复2.58Mb区域,该区域涵盖:TBX1、GNB1L、ARVCF、PRODH、DGCR9等基因,与22q11微重复综合征有关。通过CNV-seq对亲代行验证,发现胎儿父亲为seq[hg19]dup(22)(q11.21),提示22号染色体q11.21处重复2.60Mb区域,表型正常。母亲检测未见异常,表型正常(图1)。

### 3.2 妊娠结局

经遗传咨询,考虑胎儿22q11.21处重复片段主要来源于其父亲,其父表型正常,但22q11微重复综合征临床表现异质性高,且本例胎儿超声已提示有侧脑室增宽及心室强光斑的超声软指标异常,最终孕妇及家属慎重考虑后选择终止妊娠。

## 4 讨论

2003年Ensenauer RE<sup>[3]</sup>等人在对13例22q11微重复病例分析后首次描述并命名了一种新的染色体异常疾病——22q11微重复综合征。在随后的十

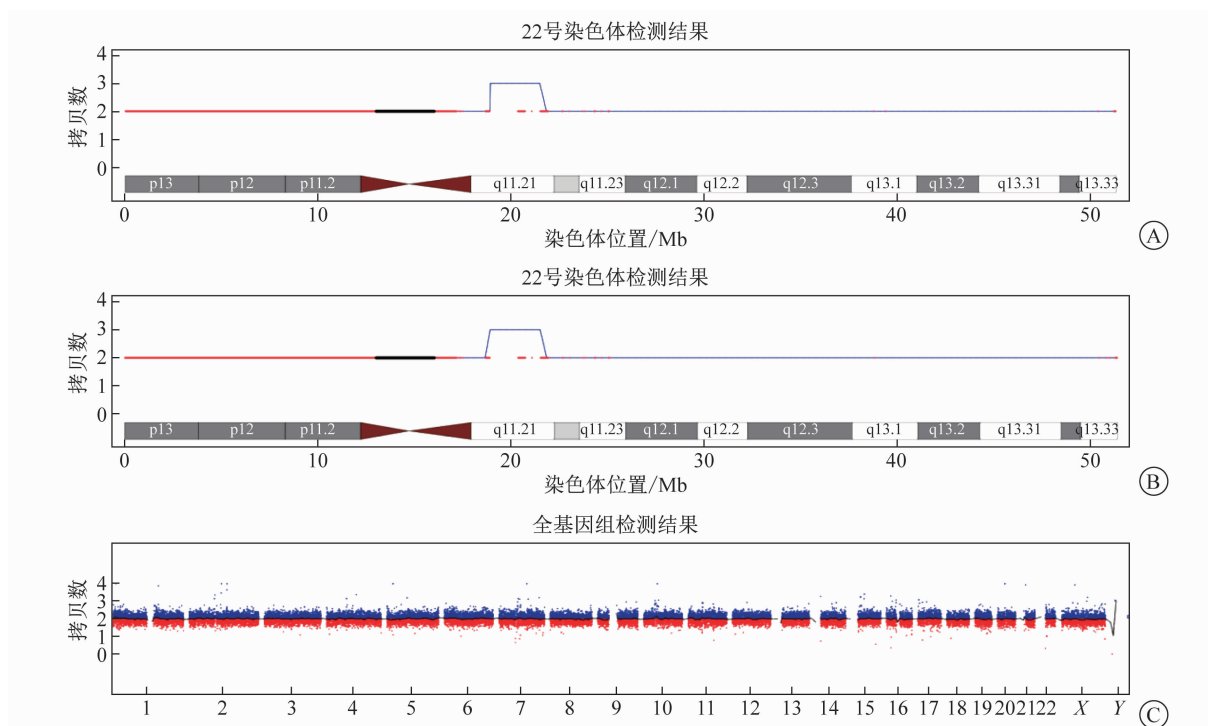


图1 患儿家系 CNV-seq 测序图

A:胎儿;B:胎儿父亲;C:胎儿母亲

几年研究中发现精神运动及智力等发育异常患儿中多存在 22q11.2 微重复现象,并且患者表型从正常或几乎正常到严重,变化较大。最常见的临床表型有智力残疾、学习障碍、精神运动发育迟缓、生长迟缓和肌肉张力减退,通常这些症状也是常见并且相对非特异性的 22q11.2 微重复综合征细胞遗传学分析指征。研究表明 22q11.2 区域的特殊 DNA 结构如 LCR、Alu 序列、回文结构 (palindromic structures) 是诱发染色体 22q11.2 结构重排的重要原因<sup>[4]</sup>,但 22q11.2 重复片段在多大程度上如何造成这组临床症状的,具体机制目前尚不完全清楚。

由于不完全外显率不同的表达率和严重程度,22q11.2 微重复综合征包含多种临床表型。主要包括生长迟缓、肌肉张力减退、心血管缺陷、唇腭裂、泌尿生殖器官异常、眼部疾病和免疫损伤<sup>[5,6]</sup>。神经发育表型包括认知障碍、语言和运动迟缓、行为问题和神经发育障碍(NDDs)、癫痫等,精神分裂症和自闭症谱系(ASDs)风险增加<sup>[7,8]</sup>。并且在文献报道中 22q11.2 微重复综合征的临床表型仍在不断被完善。该染色体重复片段的疾病外显率约 21.9%<sup>[9]</sup>,临床表型较多样,异质性较高,孕期胎儿的异常表现

也不尽相同,比如孕期超声提示 NT 增厚、肾盂分离、鼻骨缺失、侧脑室增宽、室间隔缺损等,亦可没有超声异常表现<sup>[10]</sup>。本病例中胎儿超声结果显示“侧脑室增宽,左心室强光斑”,超声所示的异常可能是因为胎儿异常重复序列导致。而胎儿期侧脑室增宽可能导致其出生后认知、语言和行为的障碍,进而与精神分裂症、癫痫、自闭症等疾病有关<sup>[11]</sup>。这就提示该病例中胎儿的异常重复序列可能会导致其远期精神或运动发育障碍。梅瑾等人<sup>[12]</sup>通过对 6 例 22q11.2 区微重复胎儿产前诊断及妊娠结局分析发现,6 例胎儿重复基因片段均来自其表型正常的父母,且胎儿出生时外观正常,后续 5 例生长发育及认知心理发育均正常,1 例生长迟缓,认知发育正常。在本例家系检测中,父亲 22q11.2 区重复片段 2.6 Mb,临床表型正常,胎儿重复片段 2.58 Mb,但孕期超声有胎儿侧脑室增宽、心室强回声斑表现,提示胎儿 22q11.2 重复序列来源于父亲,同时也提示 22q11.2 微重复综合征表型的严重程度与微重复的片段大小无关,这与以往的文献报道一致<sup>[13,14]</sup>。

22q11.2 重复序列可以来自亲代遗传也可以是新发突变。具有 22q11.2 重复个体的子代有 50%

的机会遗传该重复<sup>[1]</sup>。具有22q11.2重复基因的父母可能具有正常或接近正常的表型,具有明显相同基因组改变的子代却有可能具有明显的临床特征。本例家系产前诊断就很好的验证了这一点。在先证者明显正常的亲代中发现22q11.2重复的高频率表明,许多个体可能存在22q11.2重复,但并没有表现出异常的临床症状。所以产前检测在技术上是可行的,但是从实验室发现的22q11.2重复来预测子代临床表型却是不可行的,不能仅根据临床表现就下诊断,也不能单纯的根据分子遗传学检测结果就评判胎儿预后。由于22q11.2微重复的外显率具有不完全性,因此应该对双亲进行检测,以区分重复序列来自亲代还是新生突变,从而结合患者具体病史、超声等检查结果,综合评估胎儿预后。本例家系分析中,考虑胎儿染色体微重复序列来自其父亲,尽管其父表型正常,但孕期超声发现胎儿侧脑室增宽,这就提示胎儿22q11.2重复可能导致了其侧脑室增宽,进而可能引起其生长发育迟缓、神经精神发育异常等病理表现,经过充分的遗传咨询,家属最终决定终止妊娠。综上所述,22q11.2微重复携带者表型高度可变,不能简单地认为是致病性拷贝数变异,要结合溯源父母的情况及辅助检查结果,综合评估,慎重选择妊娠结局。这就更强调了尤其是对有再次生育要求的夫妇进行家系遗传检测的重要性。

#### 参 考 文 献

- [1] HELEN V. 22q11.2 Duplication-Retired chapter, for historical reference only[M]. Seattle (WA): University of Washington, 1993.
- [2] 杨月华, 胡娅莉. 22q11 微缺失综合征的产前诊断[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2009, 1(1):28-34.
- [3] ENSENAUER REGINA E, ADEYINKA ADEWALE, FLYNN HEATHER C, et al. Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients[J]. Am J Hum Genet, 2003, 73: 1027-1040.
- [4] DEBEER P, MOLS R, HUYSMANS C, et al. Involvement of a palindromic chromosome 22-specific low-copy repeat in a constitutional t(X; 22)(q27;q11)[J]. Clin Genet, 2002, 62: 410-414.
- [5] BUTENSKY ADAM, DE RINALDIS CHIARA PANDOLFI, PATEL SHREY, et al. Cardiac evaluation of patients with 22q11.2 duplication syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2021, 185: 753-758.
- [6] SUN DI, LEE JUHEE, HEIMALL JENNIFER, et al. Immunodeficiency in 22q11.2 duplication syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9: 996-998. e3.
- [7] VERBESSELT JENTE, ZINK INGE, BRECKPOT JEROEN, et al. Cross-sectional and longitudinal findings in patients with proximal 22q11.2 duplication: A retrospective chart study[J]. Am J Med Genet A, 2022, 188: 46-57.
- [8] VYAS SONAM, CONSTANTINO JOHN N, BALDRIDGE DUSTIN. 22q11.2 duplication: a review of neuropsychiatric correlates and a newly observed case of prototypic sociopathy. [J]. Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2019 Dec; 5(6).
- [9] WANG JC, RADCLIFF J, COE SJ, et al. Effects of platforms, size filter cutoffs, and targeted regions of cytogenomic microarray on detection of copy number variants and uniparental disomy in prenatal diagnosis: Results from 5026 pregnancies[J]. Prenat Diagn, 2019, 39(3):137-156.
- [10] 崔玉, 肖建平, 赵丽等. 19例22q11.2微重复的产前诊断及遗传咨询[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(12):1180-1184.
- [11] THORUP E, JENSEN L N, BAK G S, et al. Neurodevelopmental disorder in children believed to have isolated mild ventriculomegalyprenatally [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019, 54(2): 182-189.
- [12] 梅瑾, 刘姣, 王敏, 等. 八例22q11.2区微重复胎儿产前诊断及妊娠结局分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48(4): 429-433.
- [13] WEISFELD-ADAMS JAMES D, EDELMANN LISA, GADINDER K, et al. Phenotypic heterogeneity in a family with a small atypical microduplication of chromosome 22q11.2 involving TBX1[J]. Eur J Med Genet, 2012, 55: 732-736.
- [14] DUPONT CÉLINE, GRATI FRANCESCA ROMANA, CHOY KWONG WAI, et al. Prenatal diagnosis of 24 cases of microduplication 22q11.2: an investigation of phenotype-genotype correlations[J]. Prenat Diagn, 2015, 35: 35-43.

(收稿日期:2022-08-02)

编辑:葛玉纯