

Miller-Dieker 综合征产前诊断 1 例

郭莉 卢建 陈汉彪 王挺 郑来萍 任丛勉 尹爱华
(广东省妇幼保健院 医学遗传中心,广东 广州 511442)

【中图分类号】 R714.55 【文献标识码】 B

Miller-Dieker 综合征是一种罕见的常染色体遗传病,临床上以中枢神经系统异常,包括无脑回、小头畸形、胼胝体缺如或发育不良为特点,伴有特征性面容等先天性异常的临床综合表现^[1]。Miller-Dieker 综合征属于无脑回畸形(agyria)中一类。作为一种严重的大脑皮层发育畸形疾病,其发病率大约为 1/13 000 ~ 20 000,患儿预后多数较差^[2],产前发现并通过介入性诊断病例少有报道。本文结合广东省妇幼保健医院医学遗传中心诊治的 1 例孕妇产前诊断无脑回畸形胎儿,并对相关文献进行复习,探讨 Miller-Dieker 综合征的临床特点及致病基因,以提高对产前胎儿无脑回畸形的认识。

1 病例摘要

孕妇 28 岁, G5P0A4, 因“停经 23 周, 超声检查发现胎儿双侧脑室增宽”就诊。夫妇双方既往体健, 非近亲, 否认家族史, 否认孕期有害毒物接触和传染病史。孕妇初婚, 此为第 5 次妊娠, 曾胎死宫内 2 次, 分别为孕 3 月和孕 5 月, 宫外孕 1 次, 自然流产 1 次。以往流产胎儿均未进一步检查。此孕期规律产检, 孕 23 周超声检查发现胎儿左右侧脑室分别为 13.3mm 和 10.9mm, 头颅 MRI 发现胎儿无脑回、大脑皮层发育异常、双外侧裂形成不良、双侧脑室扩大。行羊膜腔穿刺, 羊水染色体 G 显带和 SNP 检测, 常规核型结果提示 46, XX (图 1), SNP 发现 17 号染色体 17p13.3 位置存在 2.78Mb 片段缺失(图 2)。夫妇双方外周血染色体未见异常。由于胎儿预后不良, 夫妇要求回当地医院终止妊娠, 未予尸检。

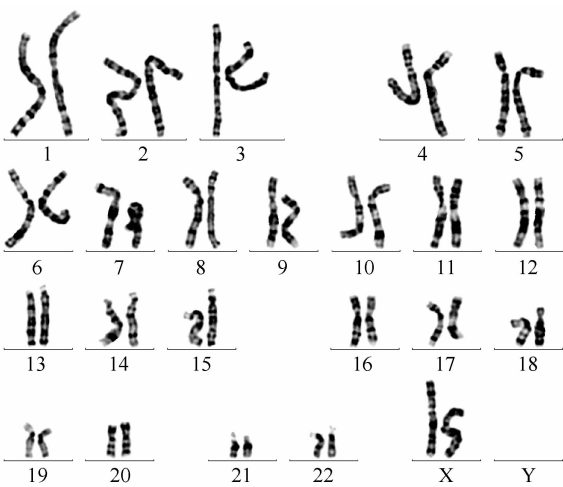


图 1 羊水染色体 G 显带核型结果

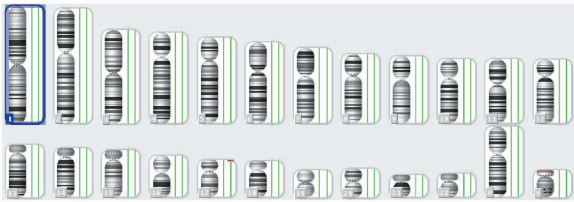


图 2 羊水 SNP 检测 17 号染色体 17p13.3 位置存在 2.78Mb 片段缺失

2 讨论

Miller-Dieker 综合征是属于 I 型经典无脑回畸形, 由位于 17 号染色体上 17p13.3 位置 LIS1 基因(PAFAH1B1; OMIM 601545)缺失或突变引起^[3]。Miller-Dieker 综合征主要表现为无脑回、小头畸形、胼胝体缺如或发育不良、特征性面容以前额突出、短鼻、上翘鼻孔、外凸的上唇为特点。由于大脑发育不全, 会导致严重智力低下、早期肌张力增高、角弓反张、痉挛、癫痫发作等^[4]。

产前 Miller-Dieker 综合征病例主要以无脑回、

皮质发育延迟等脑部发育异常为特点,由 Saltzman^[5]于 1991 年首次报道。该报道包括两病例,其中一例孕 25 周发现羊水过多,孕 31 周超声发现胎儿无脑回,伴有无脑回家族史,且孕妇携带平衡易位染色体 17p13;另一例孕 31 周发现胎儿宫内生长受限,伴有严重羊水过多,法洛四联征,无脑回等超声表现。Okamura^[6]报道 2 例产前诊断无脑回畸形(胎儿染色体正常),胎儿 MRI 显示大脑表面光滑,但中期超声未能发现,随后该两例分别于孕 24 周和 31 周胎儿 MRI 检查发现双侧脑室扩大,皮层的表面光滑。Fong 等^[7]通过对 3 例产前超声检查怀疑无脑回畸形的前瞻性研究,分别在孕 23、26 和 30 周进行超声检查,随后通过产前 MRI 证实无脑回。

从解剖学研究显示,有些大脑半球内侧面的,脑沟早在孕 16~19 周就可以辨认,但有研究^[8]发现,有经验的超声医生可以比早期超声医学文献所认为的孕 27~28 周要更早发现大脑半球内侧面的脑沟,因此常规孕期 18~22 周行超声检查很难发现无脑回畸形,因为孕 24 周前大脑表面光滑仍可能为正常表现,因此在孕 24 周前产前诊断无脑回畸形非常困难^[9],因而为了早期诊断,需要关注其他相关的症状以助诊断,如产前超声检查可发现羊水过多、宫内生长受限、轻度脑室扩张,胼胝体发育不全、小头畸形,而罕见包括小颌畸形,先天性心脏病、泌尿生殖系统畸形,脐膨出等^[7,10]。Chen^[11]报道羊水过多、胎儿宫内生长受限和侧脑室增宽是最常见的相关的超声异常,分别占 66%,62%和 59%;无脑回畸形、胼胝体发育不全或缺如分别占 41%和 17%,且分别都在孕晚期发现;圆锥动脉干畸形占 14%,脐膨出和肾功能异常占 7%。但如果发现其他头颅超声异常如侧脑室增宽、胼胝体发育不全等,需行胎儿头颅 MRI 检查,以协助诊断。本病例孕 23 周超声发现胎儿双侧脑室增宽,胎儿头颅 MRI 发现胎儿无脑回、大脑皮质发育异常、双外侧裂形成不良,均为报道常见的临床表现之一。

由于 Miller-Dieker 综合征与 17p13.3 片段缺失相关,由 17 号染色体发生易位或倒位所致,可通过父母平衡易位携带而遗传,或新发突变引起。曾有研究估计,约 80%的病例是新发异常,约 20%遗

传自父母重排染色体^[12]。Chen^[11]研究 29 例 Miller-Dieker 综合征病例中,产前诊断羊水染色体核型未见异常占 24%,介入指征包括高龄、习惯性流产、超声异常,意味着仅使用常规核型分析,容易导致该疾病漏诊。其研究提示至少 45%病例与父母染色体隐匿易位或倒位相关。

本研究病例孕妇产前超声检查和胎儿头颅 MRI 提示胎儿侧脑室增宽、无脑回、大脑皮质发育异常、双外侧裂形成不良,羊水 SNP 检测提示 17p13.3 位置发生 2.78M 片段缺失,包含已知基因 54 个,符合 Miller-Dieker 综合征诊断。羊水染色体核型结果提示 46,XX 未发现异常,考虑常规染色体检查显微镜下能分辨片段大小为 5~10Mb,由于该病例缺失片段大小 2.78Mb,因此缺失片段肉眼镜下不能分辨。由于该对夫妇既往胎死宫内 2 次,夫妇双方可能存在染色体微小片段的平衡易位。因此,该对夫妇下次妊娠仍建议产前胎儿 SNP 检测。

由于 Miller-Dieker 综合征胎儿出生后预后差,因此产前诊断该疾病显得非常重要。产前检查发现胎儿无脑回、胼胝体缺如或发育不良、巨脑回、小头畸形、大脑皮质发育异常、双外侧裂形成不良,是 Miller-Dieker 综合征重要的产前影像学指标,应该考虑可能存在 17 号染色体 17p13.3 缺失。如产前超声检查发现胎儿侧脑室增宽,羊水过多,胎儿宫内发育迟缓,需监测脑部发育,并进一步行包括脑沟和裂缝的详细检查,和介入性产前诊断。胎儿染色体核型正常时,应进一步行 CMA 检测,以便及早确诊,以排除 Miller-Dieker 综合征,明确诊断后建议终止妊娠。胎儿头颅 MRI 和 CMA 检测对产前诊断胎儿 Miller-Dieker 综合征具有积极作用。

参 考 文 献

- [1] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州:广东科技出版社, 2002.
- [2] Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R, et al. Lissencephaly. A human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13[J]. JAMA, 1993, 270(23): 2838-2842.
- [3] Reiner O, Carrozzo R, Shen Y, et al. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein β -subunitlike repeats[J]. Nature, 1993, 364: 717-721.

[4] Jones KL. Miller-Dieker syndrome [M]. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.

[5] Saltzman DH, Krauss CM, Goldman J M, et al. Prenatal diagnosis of lissencephaly[J]. Prenat Diagn 1991;11: 139-143.

[6] Okamura K, Murotsuki J, Sakai T, et al. Prenatal diagnosis of lissencephaly by magnetic resonance image[J]. Fetal Diagn Ther,1993,8:56-59.

[7] Fong KW, Ghai S, Toi A, et al. Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller-Dieker syndrome and comparison with pre- and postnatal magnetic resonance imaging[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2004,24:716-723.

[8] 陈晓康,林惠通,吕国荣. 超声观察胎儿大脑沟回发育及其临床意义[J]. 中华超声影像学杂志,2009,18(2):149-152.

[9] 巫敏,王慧芳. 胎儿无脑回—巨脑回畸形产前诊断的研究进展

[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2016,8(1):36-41.

[10] Ghai S, Fong KW, Toi A, et al. Prenatal US and MR imaging findings of lissencephaly: review of fetal cerebral sulcal development[J]. Radiographics,2006,26:389-405.

[11] Chen CP,Chang TY,Guo WY,et al. Chromosome 17p13. 3 deletion syndrome: aCGH characterization, prenatal findings and diagnosis, and literature review[J]. Gene,2013,532(1): 152-159.

[12] Dobyns WB, Das S. GeneReviews[M]. Seattle (WA) :University of Washington. 2014.

(收稿日期:2016-10-15)
编辑:宋文颖

(上接第 77 页)

气管影,且不伴有周围异常肺组织。CCAM 常可见灶内单发或多发的囊泡,若囊泡单发且靠近肺门时,类似于 BA,鉴别主要还是看“囊”的形态,后者典型表现为长轴沿支气管方向,形态不规则可见分叉。但当外周型 BA 囊腔较小较圆时,鉴别上会变得困难。

总之,产前 MRI 在发现和诊断胎儿 BA 上有着重要的价值,能够有效评估 BA 发生的支气管水平、病变肺的范围和严重程度、以及是否合并胎儿水肿等,并能为判断是否合并其他肺先天畸形提供有价值的信息。这些都有助于临床的相关产前咨询与管理,以及围产期治疗方案的制订。

参 考 文 献

[1] Poupalou A, Varetti C, Lauron G, et al. Prenatal diagnosis and management of congenital bronchial stenosis or atresia: 4 cases [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 141: e11-14.

[2] Kuhn C, Kuhn JP. Coexistence of bronchial atresia and bronchogenic cyst: diagnostic criteria and embryologic considerations [J]. Pediatr Radiol, 1992, 22: 568-570.

[3] Warner JO, Rubin S, Heard BE. Congenital lobar emphysema: a case with bronchial atresia and abnormal bronchial car-

tilages [J]. Br J Dis Chest, 1982, 76: 177-184.

[4] Karnak I, Senocak ME, Ciftci AO, et al. Congenital lobar emphysema: diagnostic and therapeutic considerations [J]. J Pediatr Surg, 1999, 34: 1347-1351.

[5] Haller Jr JA, Tepas III JJ, White JJ, et al. The natural history of bronchial atresia: Serial observation of a case from birth to operative correction [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1980, 79: 868-872.

[6] Alamo L, Vial Y, Gengler C, et al. Imaging findings of bronchial atresia in fetuses, neonates and infants [J]. Pediatr Radiol, 2016, 46: 383-390.

[7] Riedlinger WF, Vargas SO, Jennings RW, et al. Bronchial atresia is common to extralobar sequestration, intralobar sequestration, congenital cystic adenomatoid malformation, and lobar emphysema [J]. Pediatr Dev Pathol, 2006, 9: 361-373.

[8] 李惠民,欧阳强,于红,等. 先天性支气管闭锁的 MDCT 诊断 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2009, 15: 248-251.

[9] Duin LK, Marcus-Soekarman D, Baldewijns MM, et al. Prenatal diagnosis of bronchial atresia, early in pregnancy [J]. Prenat Diagn, 2006, 26(4): 373-376.

(收稿日期:2016-04-17)
编辑:宋文颖