

CMA 技术产前诊断 van der Woude 综合征 1 例

卢建 黄伟伟 李怡 周伟宁
(广东省妇幼保健院 医学遗传中心,广东 广州 510010)

【中图分类号】 R714.55 【文献标识码】 B

唇裂和(或)腭裂是最常见的出生缺陷之一,根据是否伴有身体其他先天畸形,唇腭裂又分为孤立型或综合征型。目前已知综合征型唇腭裂超过 300 个,其中范德伍综合征(van der Woude syndrome, VWS)是最常见的唇腭裂综合征之一,占唇腭裂发病总数的 2%。它的主要临床表现有下唇部凹陷或瘻管、唇裂和(或)腭裂、悬雍垂裂、牙齿发育不全等。遗传模式呈常染色体显性遗传,其发病率约为 1/35 000~1/100 000。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料 孕妇 33 岁,G4P2A1,此次停经 24⁺ 周,超声发现唇腭裂(图 1)来本科室进行咨询。丈夫 35 岁,2 人非近亲结婚,育有 2 女,体健,家族中无唇腭裂患者。孕妇妊娠期内无抽烟、嗜酒史,无服用药物及射线接触史。在充分知情同意后,对孕妇行羊膜腔穿刺抽取胎儿羊水细胞。

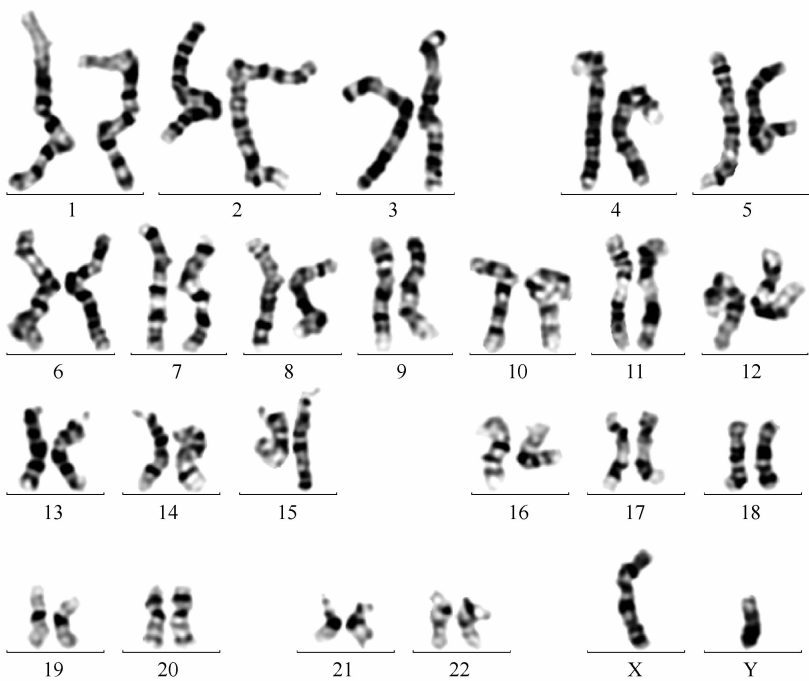


图 1 胎儿羊水细胞核型结果(46,XY)

1.2 方法
1.2.1 染色体 G 显带制备使用羊水原位培养法对羊水细胞进行培养,常规 G 显带(320~400 条带)

检测。
1.2.2 染色体微阵列分析(CMA) 使用 QIA-GEN 公司生产的 Qiaamp DNA Blood Mini Kit 对羊水细胞进行基因组 DNA 的提取,使用美国昂飞公

司生产的 cyto 750k 芯片进行 CMA 检测。检测结果使用 Chromosome Analysis Suite (ChAS; version 2.1), 软件进行分析。

1.3 结果 胎儿染色体 G 显带结果显示为正常的核型结果(图 2)。CMA 发现 1 号染色体 1q32.1-q32.2 位置发生缺失(图 3), 片段大小约 3.6Mb(arr[hg19] 1q32.1q32.2(207,158,834-210,795,956)x1)。该缺失区域包含 30 个已知基因, 其中包括 IRF6 等在内的 21 个基因为 OMIM 数据库收录基因。

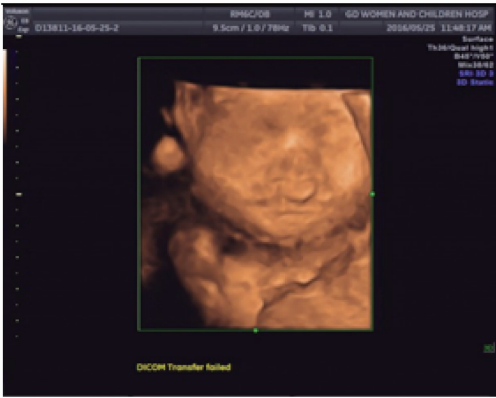


图 2 胎儿超声提示胎儿唇裂合并腭裂声像



图 1 胎儿羊水细胞 CMA 发现 1q32.1-q32.2 区域 3.6Mb 缺失

2 讨论

本例胎儿 1q32.1-q32.2 位置发现有一 3.6Mb 的缺失, 胎儿表型为唇腭裂。通过数据库检索发现该缺失区段内并无已知的微缺失综合征, 致病性 CNV 的报道也很少。通过对所含基因进行分析, 发现 IRF6 基因与胎儿唇腭裂表型相关。

IRF6 基因编码一种转录因子, 它通过与 DNA 的特定区域结合控制特定基因的活动, 其在胚胎早期发育过程中发挥着重要作用。IRF6 基因的突变或缺失可导致细胞中功能蛋白产生减少从而影响组

织的发育和脸部的成熟, 导致 van der Woude 综合征的症状和体征^[1]。

VWS 患者中发现超过 70% 的个体存在 IRF6 基因的突变, 但整个或部分 IRF6 基因缺失导致 VWS 报道非常罕见, 仅占不足 2%^[2]。IRF6 突变也可导致腭翼状赘肉综合征 (popliteal pterygium syndrome, PPS), 鉴别诊断主要是除唇腭裂表型外还包括腭翼状赘肉、并指、外生殖器异常等。其分子机制考虑可能 VWS 是由于 IRF6 基因半剂量不足导致, 而 PPS 是由于显性负突变导致。

检索 DECIPHER 数据库发现该区域内有 2 例

片段缺失的病例报道(Patient: 133 和 288297)。Patient: 133 缺失片段位于 1q32. 2, 大小约 266Kb (chr1:209894262-210160851), 包含有 *IRF6* 基因, 患者表现为智力低下、唇裂等; Patient: 288297 缺失片段位于 1q32. 2, 大小约 969Kb (chr1:208521272-209489818), 不包含 *IRF6* 基因, 患者表现为肌张力低下和发育迟缓。文献检索发现 4 例 *IRF6* 基因所在区域缺失导致 VWS 的病例报道^[3-6], 缺失范围为 1~3Mb。其中 Salahshourifar⁽⁵⁾报道的个体除了 VWS 症状外还表现有生长迟缓、畸形等症状。

综合以上信息, 本例胎儿唇腭裂是由于 *IRF6* 基因缺失导致, 鉴于缺失范围较大且包含基因较多, 不排除胎儿出生后还可能表现有神经发育性症状, 如智力低下、肌张力低下、发育迟缓等。

总之, 本例唇腭裂胎儿通过 CMA 发现了 1 号染色体 1q32. 1-q32. 2 区域 3. 6Mb 缺失, 该缺失是导致胎儿唇腭裂的主要原因。CMA 技术对产前胎儿结构异常检测具有显著的优势, 可以帮助检测核型分析无法检测的染色体微小缺失与重复^[7], 其结果不仅可以帮助医生进行诊断而且可以帮助评估胎儿预后。

参 考 文 献

[1] Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, et al. Mutations in

IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes[J]. Nat Genet, 2002, 32:285-289.

[2] Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. GeneReviews [M]. Seattle (WA): University of Washington. 2016.

[3] Schutte BC, Basart AM, Watanabe Y, et al. Microdeletions at chromosome bands 1q32-q41 as a cause of Van der Woude syndrome[J]. Am J Med Genet, 1999, 84:145-150.

[4] Sander A, Schmelzle R, Murray J. Evidence for a microdeletion in 1q32-41 involving the gene responsible for Van der Woude syndrome[J]. Hum Mol Genet, 1994, 3:575-578.

[5] Salahshourifar I, Halim AS, Sulaiman WA, et al. De novo interstitial deletion of 1q32. 2-q32. 3 including the entire *IRF6* gene in a patient with oral cleft and other dysmorphic features [J]. Cytogenet Genome Res, 2011, 134:83-87.

[6] Ene-Choo Tan, Eileen CP Lim, Seng-Teik Lee. De novo 2. 3 Mb microdeletion of 1q32. 2 involving the Van der Woude Syndrome locus[J]. Mol Cytogenet, 2013, 6:31.

[7] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8):570-572.

(收稿日期:2016-10-07)

编辑:宋文颖