

一例 5p 部分单体合并 17q 部分三体的分析

邹志勇 罗艳敏

(中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080)

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 B

SNP-发现的微缺失微重复以及单亲二倍体、染色体杂合性缺失等拷贝数正常的染色体异常,能够检测非整倍体和多倍体,但无法检测平衡易位。在本研究中,我们结合高分辨 G 显带核型分析,应用全基因组芯片技术检测了 1 例小脑发育不全的胎儿携带的 5p 部分单体合并 17q 部分三体,分析其可能发生小脑发育不全的原因,报告如下。

1 对象和方法

1.1 患者临床资料 胎儿父母亲年龄分别为 33 岁和 39 岁,双方否认近亲婚配,无不良家族遗传病史及不良生育史,G2P1A0,2011 年足月剖宫产一女婴,现体健。此次怀孕为自然妊娠,停经 11 周外院 B 超显示宫内妊娠 10⁺周,就此纠正预产期。在外院建档产检,早孕期唐氏筛查未做,其他检查未见明显异常。停经 20 周三维排畸 B 超未见明显异常。停经 28 周外院 B 超提示胎儿如孕 28⁺周,右侧侧脑室增宽为 11mm,小脑偏小,形态未见异常,脐动脉血流频谱未见异常。停经 28⁺周本院复查 B 超显示胎儿发育相当于 27⁺周,胎儿肱骨和小脑发育相当于 26 周,大脑中动脉血流频谱舒张期消失,胎盘子面血池声像。孕妇在中山大学附属第一医院胎儿医学中心进行遗传咨询并签署知情同意后,行脐带血穿刺查胎儿染色体和基因芯片,胎儿染色体核型结果未见异常,高密度 SNP-Array 芯片检测显示胎儿存在 5p 末端 4.516Mb 的缺失合并 17q 区域 8.520Mb 的重复。解释相应的结果后,家属最终选择终止妊娠,在停经 35⁺周时于当地医院引产,随访得知胎儿为男性,外观未见明显异常,未行尸解。父母双方拒绝抽外周血行全基因组基因芯片分析和染色体核型检查。

1.2 方法根据 Qiagen 试剂盒(QIAamp DNA Blood Mini Kit)操作说明书提取样品 DNA。按照 AffyCytoScanHDmetrix 公司的芯片标准操作说明,DNA 样本分别进行消化、连接、扩增、纯化、片段化、标记、杂交、洗涤及扫描。扫描信号图经 Affy-metrix 的 Chas 软件分析、计算产生每个位点的基因型或信号相对强度,包括拷贝数变异(copy number variation,CNV)和单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)。CytoScan HD 芯片含有 2700000 个探针,具备 CNV 探针和 SNP 探针,其中 SNP 检测探针 750000 个,CNV 检测探针为 1950000 个,这些探针平均覆盖全基因组范围,可同时检查染色体拷贝数异常及长片段杂合性缺失(>10Mb)。查阅文献及检索 DGV(DGV, <http://projects.tcag.ca/variation/>),DECIPHER (<http://decipher.sanger.ac.uk/>),Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, <http://www.Omim.org>),UCSC (<http://genome.ucsc.edu/hg19>),PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>),和 ClinGen Dosage Sensitivity Map 等数据库之后,根据参照文献对 SNP 微阵列分析的临床数据进行分析^[1]。

2 结果

胎儿染色体核型分析结果未见异常,为 46,XY。基因组高分辨率染色体微阵列分析结果显示胎儿在 5p15.33p15.32 区域存在 4.516Mb 的缺失,该区域缺失与猫叫综合征相关,该区域包含 2 个可能与小脑发育不全相关的 OMIM 基因:TERT 和 SLC6A3。同时在 17q25.1q25.3 区存在 8.520Mb 重复,与 DECIPHER 数据库个别病例报道重叠,这些患者临床表型为智力低下,生长发育迟缓,语言发育障碍等。

3 讨论

本例胎儿包含 5p15.33p15.32 微缺失,该区域与猫叫综合征相关,其已报道的症状包括:猫叫样啼哭,小头畸形,圆脸,眼距宽,外眦下斜,耳位低,小下颌,腭弓高,牙错位咬合,生长发育迟缓和智力低下等。本研究认为该区域的微缺失可能是导致胎儿小脑发育不全的遗传学病因之一,该区域内包含了 2 个可能导致小脑发育不全的 OMIM 基因: *TERT* (* 187270) 和 *SLC6A3* (* 126455)。文献报道典型的猫叫综合征与小头畸形缺失的区域为 5p15.31, 5p15.3 末端缺失与特殊的啼哭和语言发育落后相关^[6]。已有相关的病例报道和相关研究提示,猫叫综合征的患儿中有小脑发育不全的症状^[2]。

在本例病例报道中胎儿虽然缺失的片段并不是经典小头畸形相关区域,但是该区域包含的 *TERT* 基因与维持端粒长度和细胞增殖相关,已有文献报道猫叫综合征的患儿因 *TERT* 基因表达单倍剂量不足,其端粒短于同龄儿^[3]。*TERT* 基因对于胚胎早期发育中维持端粒长度和器官发育所需的高度细胞增殖状态具有重要作用^[4]。因此,我们认为 *TERT* 单倍剂量不足有可能会影响胎儿生长发育,也包括胎儿小脑发育,单倍剂量不足可能会进一步导致胎儿小脑发育不全。*SLC6A3* 是编码多巴胺受体的基因,其在大脑中高度表达,该基因缺失会影响大脑神经递质的再摄取,也与婴幼儿帕金森综合征相关^[5,6],本研究猜想该基因的杂合性缺失也有可能影响胎儿颅脑发育,这也可能是造成这例胎儿小脑发育不全的原因之一。

Elmakky^[7] 对一个家系三代均存在区域 5p15.33-32 的 5.5 Mb 微缺失的患者进行研究,发现这些患者存在小头畸形、生长发育迟缓和特殊面容。作者认为 5p15.33-32 区域虽然不是经典区域,但也和猫叫综合征胎儿小头畸形相关,这和我们的猜想是一致的,在 5p15.33p15.32 内可能包含了影响胎儿颅脑发育的基因,由于我们报道的胎儿数不多,已有相关的病例报道过少,因此需要进一步的研究证实和完善我们的猜想。

已有相关文献报道 17q 部分三体与小头畸形相关,本例胎儿还存在 17q25.1q25.3 区域存在 8.520Mb 重复,其与 DECIPHER 数据库个别病例报道重叠,这些患者临床表型为智力低下,生长发育迟缓,语言发育障碍等。Cordier 等^[8] 报道了一例 5p 部分缺失和

17q 部分三体的患儿,其 B 超检查等影像学提示患儿有小脑发育不全,其核型为 46,XX,der(5)t(5;17)(p15.1;q21.3)[17]/46,XX,del(5)(p15.1),该报道的缺失和重复的区域为 5p15.2 和 17q21.3-qter,和我们报道的区域不完全一致,但我们猜想 5p 部分单体和 17q 部分三体共同作用可能会导致胎儿小脑发育不良,可以解释我们这例患儿的小脑发育不全的表现,因此,在我们这例病例中,胎儿染色体核型分析虽未发现异常,但是全基因组微阵列分析却发现胎儿更多染色体的细微异常,在对于 B 超发现结构异常且核型分析正常的胎儿建议同时做染色体微阵列分析,这样可以在产前发现更多异常的胎儿。

参考文献

- [1] Gijsbers AC, Schoumans J, Ruivenkamp CA. Interpretation of array comparative genome hybridization data: a major challenge[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2011, 135: 222-227.
- [2] Ninchoji T, Takanashi, J. Pontine hypoplasia in 5p-syndrome: A key MRI finding for a diagnosis[J]. *Brain Dev*, 2010, 32: 571-573.
- [3] Du HY, Idol R, Robledo S, et al. Telomerase reverse transcriptase haploinsufficiency and telomere length in individuals with 5p- syndrome[J]. *Aging Cell*, 2007, 6: 689-697.
- [4] Zhang A, Zheng C, Hou M, et al. Deletion of the telomerase reverse transcriptase gene and haploinsufficiency of telomere maintenance in Cri du chat syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72: 940-948.
- [5] Kurian MA, Li Y, Zhen J, et al. Clinical and molecular characterisation of hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: an observational cohort and experimental study [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10: 54-62.
- [6] Nguyen JM, Qualmann KJ, Okashah R, et al. 5p deletions: Current knowledge and future directions[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2015, 169: 224-238.
- [7] Elmakky A, Carli D, Lugli L, et al. A three-generation family with terminal microdeletion involving 5p15.33 - 32 due to a whole-arm 5;15 chromosomal translocation with a steady phenotype of atypical cri du chat syndrome[J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57: 145-150.
- [8] Cordier AG, Braidy C, Levailant JM, et al. Correlation between ultrasound and pathological examination in a prenatal diagnosis of Cri du Chat syndrome associated with partial trisomy 17q[J]. *Prenat Diagn*, 2008, 28: 463-465.

(收稿日期:2016-04-30)

编辑:宋文颖