

# 产前诊断 Schaaf-Yang 综合征 1 例并文献复习

钟丽娟 黄想媛 张锐\*

(深圳市宝安区妇幼保健院, 广东 深圳, 518000)

【中图分类号】 R714.55 【文献标识码】 B

Schaaf-Yang 综合征(Schaaf-Yang syndrome, SYS, MIM:615547)是一种以发育迟缓/障碍、肌张力低下、喂养困难、关节挛缩以及自闭症谱系障碍等为主要特征的常染色体显性遗传的单基因病<sup>[1]</sup>。其致病基因是 *MAGEL2* 基因(OMIM:605283),位于 Prader-Willi 综合征(OMIM:176270)的关键区域。父系来源的 *MAGEL2* 等位基因的致病变异是导致 SYS 的遗传因素<sup>[2,3]</sup>。本文将对 1 例产前 SYS 的临床资料进行总结,扩展该疾病的产前表型谱,同时进行文献复习,为后续的产前诊断及遗传咨询提供理论依据。

## 1 对象与方法

1.1 对象 孕妇,31 岁,身高 155 cm,体重 65 kg, G1P0,既往体健,无家族遗传病史,非近亲结婚,平素月经规则,末次月经 2021 年 5 月 22 日,自然妊娠。孕 13+4 周外院超声提示 NT 增厚(4.2 mm)(如图 1A),孕 16+4 周外院 III 级超声提示室间隔上段连续性中断,约 2.4 mm;主动脉及肺动脉均自右心室平行发出,肺动脉位于左前,主动脉位于右后,肺动脉内径约 3.0 mm,主动脉内径约 2.0 mm;膀胱左侧仅见一条脐动脉(如图 1B、C、D)。遂来本院产前诊断门诊就诊。根据超声结果,在孕妇夫妻双方的知情同意下,超声监护下经母腹羊膜腔穿刺抽取羊水及夫妻双方的外周血,行产前遗传学检测。

## 1.2 方法

1.2.1 胎儿羊水染色体核型分析和染色体微阵列检测 对胎儿羊水样本细胞进行培养,行常规 G 显

带染色体核型分析。使用 QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany)试剂盒提取样本的基因组 DNA,采用香港中文大学设计的 Fetal DNA chip V1.2 芯片,使用 Agilent 芯片平台进行染色体微阵列检测。

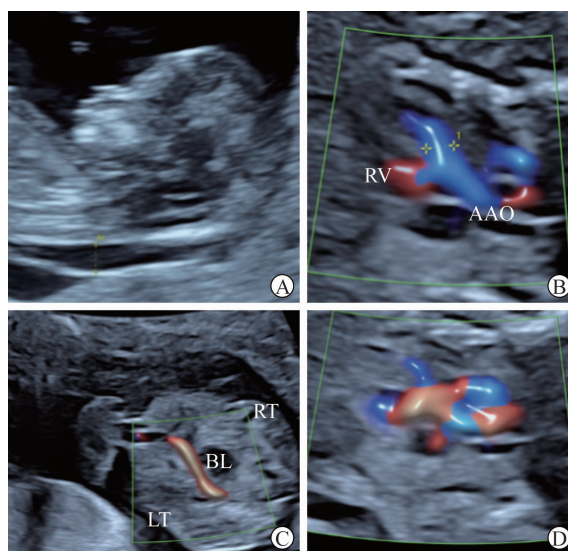


图 1 胎儿的超声结果

A: NT 增厚 4.2mm; B: 室间隔缺损; C: 单脐动脉; D: 右室双出口。

1.2.2 核心家系全外显子组测序(trio-WES) 将 50ng 基因组 DNA 超声打断至 200bp 左右,进行末端修复,3'端加 A 和测序接头连接。采用 NanoWES 探针对预文库进行杂交捕获操作,在 Illumina Novaseq 6000 平台(Illumina, San Diego, 美国)上进行 PE150 测序。参照二代测序生物信息分析指南<sup>[4]</sup>,对该家系的测序数据进行生信分析。候选基因变异根据美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)的遗传变异指南进行评级分类<sup>[5]</sup>。

1.2.3 一代测序 采用 Primer 5 软件在候选变异的上下游区域进行引物设计,上游引物 F: AAAATTTGCCGCTGCTACCG;下游引物 R: GTGCCACACGAGATTCCAAC,PCR 产物长度 333bp。PCR 产物纯化后,在 ABI3730xl 测序仪上机测序,结果采用 Chromas 软件进行分析。

## 2 结果

2.1 核型分析和染色体微阵列检测结果 染色体核型分析(G 显带)结果未见异常。染色体微阵列检测未发现明显基因拷贝数变异。

2.2 全外显子组测序和一代测序结果 Trio-WES 发现先证者(Ⅲ2)在 *MAGEL2* 基因上携带 1 个父源杂合突变, NM\_019066.5: c.1996del(p. Gln666 SerfsTer36)(如图 2)。先证者的奶奶为杂合携带者,先证者的母亲、爷爷和表哥均为野生型。根据 ACMG 指南,该变异评级为“致病”(PVS1 + PM2\_supporting + PS4\_supporting + PP1\_strong = P)。

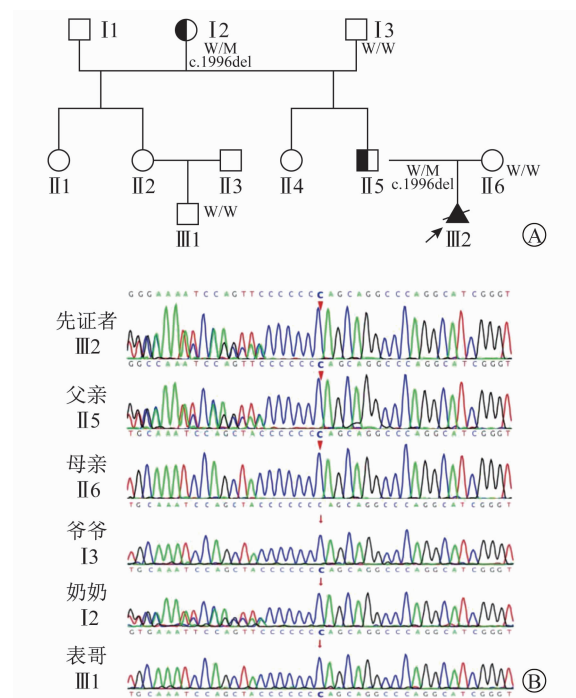


图2 本案例的家系图和家系一代验证结果  
A:家系图;B:一代测序图。

2.3 胎儿妊娠结局随访 产前遗传咨询后,孕妇选择终止妊娠。外院尸检结果发现胎儿关节挛缩,摇椅足,手指重叠,肺发育不全,肾积水,单脐动脉,小

颌畸形,腭裂,符合 SYS 的临床表现。

## 3 讨论

SYS(MIM:615547)是一种罕见的常染色体显性遗传神经发育障碍疾病,于 2013 年被首次报道,目前 ClinVar 数据库中仅收录 51 个“可能致病/致病”变异(截止 2023 年 5 月 4 日)<sup>[3]</sup>。SYS 的主要临床表现为发育迟缓/智力障碍、肌张力减退、关节挛缩、喂养困难和自闭症谱系障碍等,在儿童期、青春期还表现为肥胖和性腺机能减退,与 Prader-Willi 综合征部分表型重叠,因而患者也常被拟诊为 Prader-Willi 综合征<sup>[1,2,6]</sup>。SYS 由 15q11.2 区域的 *MAGEL2* 基因(OMIM: 605283)突变引起。*MAGEL2* 基因是 Prader-Willi 综合征致病区域的印迹基因之一,仅由未甲基化的父系等位基因表达<sup>[6,7]</sup>。

多数产后的 SYS 患者是由于肌张力减退和喂养困难等表型就诊<sup>[2]</sup>,此类表型在产前阶段很难发现,故在产前诊断的 SYS 案例非常少见<sup>[3]</sup>。以“*MAGEL2*”为关键词在 PubMed 和 CNKI 数据库中检索,仅报道了 5 个产前家系(见表 1),最常见的表型是羊水过多、胎动减少和手足畸形等<sup>[2,3,6,8]</sup>。

本案例胎儿孕早期超声提示 NT 增厚,右室双出口,室间隔缺损,单脐动脉。Trio-WES 发现 *MAGEL2* 基因父源致病变异(c.1996del),经充分遗传咨询后,孕妇选择终止妊娠。外院尸检结果发现胎儿关节挛缩,摇椅足,手指重叠,肺发育不全,肾积水,单脐动脉,小颌畸形和腭裂。本案例胎儿没有发现羊水过多和胎动减少的常见表型,但首次在 SYS 产前案例中报道了 NT 增厚和先天性心脏病的表型。由于胎儿不在本院引产并进行尸检,我们未获得相关的图像结果,为本次报告的不足之处。

Minnella GP 等<sup>[9]</sup>通过对 NT 和三尖瓣和静脉导管流量的评估,在早期诊断出严重的心脏缺陷,将 NT 作为先天性心脏缺陷的标志物。Lamouroux A 等<sup>[10]</sup>对 Noonan 综合征胎儿的超声和尸检结果回顾发现,大多数胎儿均存在 NT 增厚和心血管异常。早孕期的 NT 增厚与胎儿先心病的发生有着密切的相关性。

表 1 SYS 产前表型汇总

病例	变异	产前表型及结局
1	c. 1996dupC NA	羊水过多,马蹄足和双侧指弯曲,40+6 周时,在引产失败后进行剖宫产 <sup>[3]</sup>
2	c. 1996dupC 父源	手指紧握(29W+6) <sup>[2]</sup>
3	c. 1996delC 父源	女性胎儿,胎儿运动减少,尸检发现挛缩、手指重叠和摇椅足,以及小颌畸形和腭裂,21W+4 终止妊娠 <sup>[2]</sup>
4	c. 1996delC 父源	男性胎儿,胎儿运动减少,尸检发现挛缩、手指重叠和小颌畸形,多处翼状赘肉和双侧先天性马蹄内翻足,14W+6 终止妊娠 <sup>[2]</sup>
5	c. 1996delC 父源	胎儿运动减少,羊水过多和单侧畸形足(女),24W 宫内死亡 <sup>[6]</sup>
6	c. 1996delC 父源	双侧畸形足伴有羊水过多和双侧弯指(男),23W 宫内死亡 <sup>[6]</sup>
7	c. 1996delC 父源	畸形足,羊水过多和双侧弯指,27W 宫内死亡 <sup>[6]</sup>
8	c. 1996delC 父源	羊水过多、胎儿水肿、脑室扩大、生殖器畸形和关节挛缩,终止妊娠 <sup>[8]</sup>
9	c. 1996delC 父源	本文病例,NT 增厚(4.2mm),右室双出口,室间隔缺损(2.4mm),单脐动脉。尸检显示胎儿关节挛缩,摇椅足,手指重叠,肺发育不全,肾积水,单脐动脉,小颌畸形和腭裂,终止妊娠

注:病例 1 宫内明确诊断,引产失败,经产前诊断再次生育正常。病例 2 的家系中有多名产后患者确诊后,对病例 2 进行产前诊断发现携带致病变异;病例 3 和 4 是同一家系的 2 次妊娠的胎儿;病例 5、6 和 7 是同一家系先后 3 次妊娠的胎儿;病例 8 的家系有 4 次不良妊娠史,胎儿表型相似,病例 8 为第四次妊娠的引产胎儿。案例 9 产前明确诊断,终止妊娠。

既往国内曾报道过 3 例产后 SYS 患儿的先天性心脏病表型<sup>[11,12]</sup>。本案例首次报道 SYS 胎儿期的 NT 增厚和先天性心脏病表型,但 *MAGEL2* 基因导致 NT 增厚和先天性心脏病的机制尚不明确,仍有待于进一步的研究。以上案例也提示我们,在早孕期发现 NT 增厚时,要重点关注中孕期心脏超声的检查,遇到此类表型需要考虑到 *MAGEL2* 基因致病的可能性。

McCarthy J 等<sup>[13]</sup>曾报道 *MAGEL2* 基因的第 1996 位核苷酸是最常见的热点突变位点。我们对既往报道的产前家系和本家系的综合分析发现,致病性变异均为 c. 1996delC 或 c. 1996dupC。其中 c. 1996delC(77.78%,7/9)最为常见,所有案例均导致严重的宫内表型,导致终止妊娠或围产期死亡<sup>[2,8,9]</sup>。c. 1996delC 被认为是 *MAGEL2* 基因表型最为严重的致病性变异,与严重的先天性多发性关节弯曲症相关<sup>[13]</sup>,与本案例的尸检结果相符。回顾 c. 1996delC 产前案例的家族史发现,所有的家系均经历过多次的妊娠失败后才通过基因检测确诊父亲携带 *MAGEL2* 基因的致病性变异,提示我们要提高此类表型的产前诊断意识。

Prader-Willi 综合征大多由新发的缺失或母源单亲二倍体导致,再发风险较低。而大约 50% SYS 患者的 *MAGEL2* 基因致病变异遗传自未受影响的

父亲,再发风险为 50%。对家庭中明确携带此基因致病变异的男性,生育时应进行产前诊断,并给予相应的遗传咨询。家庭中明确携带此基因致病变异的女性,虽然不会导致下一代发病,但致病变异在家族中遗传的风险很高。明确其子代的致病基因携带情况,对其家庭后续的生育指导具有重要的临床意义。

综上所述,在产前发现胎儿羊水过多、胎动减少、手足畸形、NT 增厚、先天性心脏病等症状时,需要考虑到 SYS 的可能。尤其是多次妊娠出现类似的临床表现时,行 *MAGEL2* 基因检测,明确诊断,为早期干预和遗传咨询提供依据。

#### 参 考 文 献

- [1] NEGISHI Y, IEDA D, HORI I, et al. Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 277.
- [2] FOUNTAIN MD, ATEN E, CHO MT, et al. The phenotypic spectrum of Schaaf-Yang syndrome: 18 new affected individuals from 14 families[J]. *Genet Med*, 2017, 19(1): 45-52.
- [3] NUNES S, XAVIER M, LOURENCO C, et al. Schaaf-Yang Syndrome: A Real Challenge for Prenatal Diagnosis [J]. *Cureus*, 2021, 13(12): e20414.
- [4] ROY S, COLDREN C, KARUNAMURTHY A, et al. Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines: A Joint

- Recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists[J]. *J Mol Diagn*, 2018, 20(1): 4-27.
- [ 5 ] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [ 6 ] MEJLACHOWICZ D, NOLENT F, MALUENDA J, et al. Truncating Mutations of MAGEL2, a Gene within the Prader-Willi Locus, Are Responsible for Severe Arthrogryposis[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 97(4): 616-620.
- [ 7 ] DUAN Y, LIU L, ZHANG X, et al. Phenotypic spectrum and mechanism analysis of Schaff Yang syndrome: A case report on new mutation of MAGEL2 gene [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(24): e26309.
- [ 8 ] GUO W, NIE Y, YAN Z, et al. Genetic testing and PGD for unexplained recurrent fetal malformations with MAGEL2 gene mutation[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(7): 886-894.
- [ 9 ] MINNELLA GP, CRUPANO FM, SYNGELAKI A, et al. Diagnosis of major heart defects by routine first-trimester ultrasound examination: association with increased nuchal translucency, tricuspid regurgitation and abnormal flow in ductus venosus [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 55(5): 637-644.
- [10] LAMOUREUX A, DAUGE C, WELLS C, et al. Extending the prenatal Noonan's phenotype by review of ultrasound and autopsy data[J]. *Prenat Diagn*, 2022, 42(5): 574-582.
- [11] 卫雅蓉郭, 丁扬. Schaaf-Yang 综合征 1 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(20): 1590-1591.
- [12] CHEN X, MA X, ZOU C. Phenotypic spectrum and genetic analysis in the fatal cases of Schaaf-Yang syndrome: Two case reports and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(29): e20574.
- [13] MCCARTHY J, LUPO PJ, KOVAR E, et al. Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals[J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(12): 2564-2574.

(收稿日期:2022-12-18)

编辑:曲晓星

欢迎来稿

欢迎订阅

欢迎关注

欢迎引用