

ABL1 基因突变导致先天性心脏和骨骼畸形综合征的产前诊断 1 例并文献复习

陈惠英¹ 范舒舒^{1*} 徐静¹ 郑兰香¹ 丁红珂² 汪成¹ 李小红¹
曾丹¹ 苗淑红¹ 江玫玫¹

(1. 粤北人民医院 产前诊断中心, 广东 韶关 512000; 2. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 探讨先天性心脏和骨骼畸形综合征(congenital heart defects and skeletal malformations, CHDSM)的临床特征、基因产前诊断结果以及再生育指导。**方法** 分析 1 例 CHDSM 先证者的临床特点, 利用医学外显子进行家系分析。查阅中国知网、万方和 PubMed 数据库, 比较分析国内外已报道 CHDSM 患者的临床特征及 CHDSM 基因突变位点。**结果** 本病例超声检查提示: 胎儿宫内生长受限、心脏异常(室间隔缺损、迷走右锁骨下动脉)、长骨短、双手小指中节指骨短小。羊水染色体核型、染色体微阵列结果未见异常, 羊水医学外显子检测结果: 发现 ABL1 基因新发杂合突变, 与先天性心脏和骨骼畸形综合征相关。**结论** ABL1 基因突变导致的先天性心脏和骨骼畸形综合征致残、致死率高、预后差, 产前基因检查确诊有助于预后评估、干预, 降低出生缺陷率, 减轻家庭和社会负担。对于不明原因的的心脏及骨骼发育异常, 常规的染色体核型及基因芯片无异常, 建议外显子检测进一步的基因诊断。对于明确携带基因变异或生育 ABL1 基因突变患儿的家庭应开展优生遗传咨询工作, 对于再生育给予相应指导和建议。

【关键词】 先天性心脏和骨骼畸形综合征; ABL1 基因突变; 外显子测序; 产前诊断

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

Prenatal diagnosis of congenital cardiac and skeletal malformation syndrome caused by ABL1 gene mutation: a case and literature review

Chen Huiying¹, Fan Shushu^{1*}, Xu Jing¹, Zheng Lanxiang¹, Ding Hongke², Wang Cheng¹, Li Xiaohong¹, Zeng Dan¹, Miao Shuhong¹, Jiang Meimei¹

1. Prenatal Diagnosis Center, North Guangdong People's Hospital, Shao Guan 512000, Guangdong, China; 2. Medical Genetic Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442, Guangdong, China

Corresponding author: Fan Shushu, E-mail: 171484626@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics, prenatal genetic diagnosis and reproductive guidance of congenital heart defects and skeletal malformations (CHDSM). **Methods** The clinical characteristics of a CHDSM proband were analyzed, and the medical exon was used for family analysis. The clinical characteristics and CHDSM gene mutation sites of CHDSM patients reported at home and abroad were compared and analyzed by consulting the databases of China CNKI, Wanfang and PubMed. **Results** The ultrasound examination of this case showed: fetal intrauterine growth restriction, abnormal heart (ventricular septal defect, vagal right subclavian artery), short long bone, short middle

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.02.008

通讯作者: 范舒舒, E-mail: 171484626@qq.com

phalanx of little finger of both hands. No abnormality was found in amniotic fluid chromosome karyotype and chromosomal microarray (CMA). Results of amniotic fluid medical exon detection: a new heterozygous mutation of *ABL1* gene was found, which was related to CHDSM. **Conclusion** CHDSM by *ABL1* gene mutation has high disability, high mortality and poor prognosis. Prenatal genetic examination is helpful to prognosis evaluation and intervention, reduce the rate of birth defects and reduce the burden of family and society. For unexplained cardiac and skeletal abnormalities, if there is no abnormality in conventional chromosome karyotype and CMA. It is suggested that exon detection should be used for further gene diagnosis. Families that clearly carry genetic variation or give birth to children with *ABL1* gene mutation should carry out eugenic genetic counseling, and give corresponding guidance and suggestions for reproduction.

【Key words】 Congenital cardiac and skeletal malformation syndrome; Exome sequencing; *ABL1* gene mutation; Prenatal diagnosis

随着产前诊断技术的飞速发展,影像学检查可以检出越来越多的胎儿结构异常,对这些胎儿进行遗传学检测可发现与结构异常相关的遗传变异。传统的产前遗传学检测手段主要为染色体核型分析,近年广泛开展的染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA)增加了染色体异常的检出率,对于产前合并超声结构异常但核型正常的胎儿,CMA可检出大约6%的致病性拷贝数变异(copy number variations,CNV)^[1],尽管如此,大部分结构异常的胎儿仍未获得明确的病因学解释。过去多年的实践证明,对怀疑有遗传病但染色体以及微阵列分析结果正常的个体进行外显子组测序(exome sequencing,ES),可将结构异常胎儿的诊断率提高约8%~10%^[2]。单基因病是胎儿发育异常、死胎、围产期和幼儿期死亡及远期致病的主要原因之一。单基因病的产前诊断,有助于医患双方充分了解病情、评估后决定是否继续妊娠,评估再次妊娠的风险。

20世纪80年代,有学者发现了位于9号染色体上的*ABL1*原癌基因,是最早发现的与白血病相关的原癌基因,长期以来,*ABL1*基因一直被认为与白血病发病相关,*ABL1*突变导致发育异常未得到重视和报道,因此临床上*ABL1*基因导致发育异常的病例报道罕见。2017年美国学者利用外显子测序方法首次鉴定了4个家系中6例*ABL1*基因突变导致先天性心脏和骨骼畸形综合征^[3],国内外文献

尚未见*ABL1*基因突变产前诊断的报道,目前国内尚未见关于*ABL1*基因突变导致的遗传性疾病的报道。本研究对1例产前诊断*ABL1*基因突变导致胎儿先天性心脏和骨骼畸形综合征的病例进行分析,并进行文献复习,为胎儿*ABL1*基因突变导致的CHDSM诊断及再生育咨询提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾分析2021年本院1例产前诊断为*ABL1*基因突变导致先天性心脏和骨骼畸形综合征的病例。孕妇36岁,因“停经25⁺4周,超声发现胎儿生长受限”就诊。孕妇G2P1(足月剖宫产1次,健存),本次妊娠为体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)后受孕,家族中否认出生缺陷病史,胎儿为家族中唯一发育异常个体。孕早期颈项透明层厚度(nuchal translucency,NT)正常,孕早期血清学筛查21-三体高风险,拒绝介入性产前诊断,行无创产前筛查为低风险。孕25⁺2周胎儿彩超Ⅲ级检查提示胎儿双顶径、头围、腹围、股骨、肱骨分别小于孕周(-1.4SD、-1.4SD、-2.2SD、-2.0SD、-3SD)(图1)。孕27⁺5周复查彩超Ⅲ级提示胎儿双顶径、头围、腹围、股骨、肱骨分别小于孕周(-0.8SD、-1.3SD、-2.1SD、-3.0SD、-4.0SD)(图1),胎儿心脏大血管异常:室间隔缺损、迷走右锁骨下动脉;长骨短(肱骨为甚)(图2);双手小指中节指骨短小。

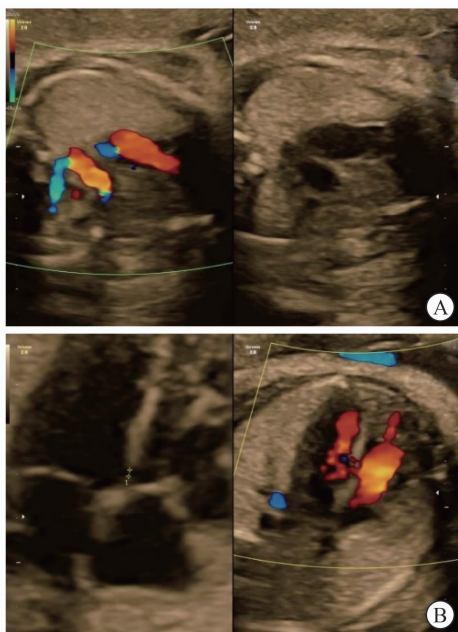


图1 胎儿心脏大血管异常

A. 迷走右锁骨下动脉; B. 室间隔缺损

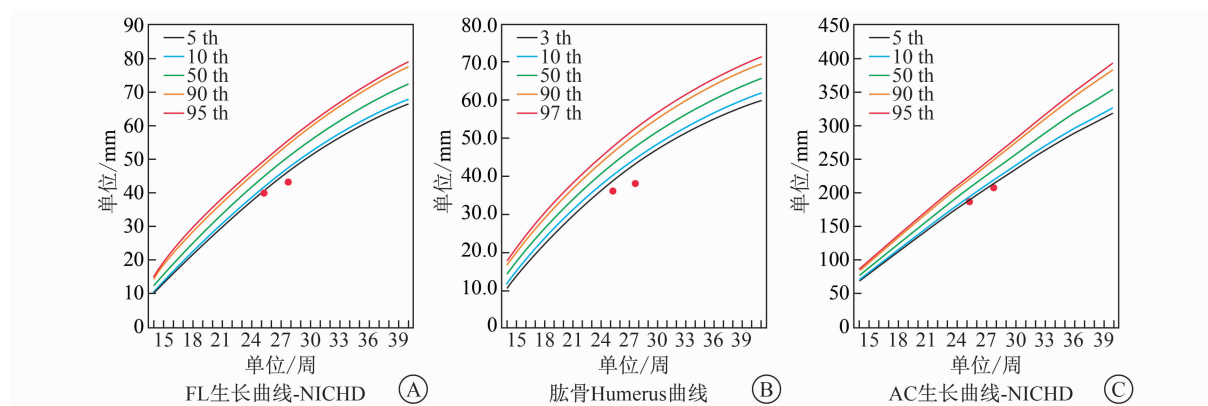


图2 胎儿股骨、肱骨、腹围生长曲线。

A. 股骨生长曲线; B. 肱骨生长曲线; C. 腹围生长曲线。

1.4 文献回顾 查阅中国知网、万方和 PubMed 数据库,目前国内未见相关文献报道,国外初次报道为2017年,至今共3篇相关文献,国内外均未见产前诊断相关的文献。文献提示,*ABL1* 基因突变可使氨基酸发生改变,可能影响蛋白的正常功能,与先天性心脏和骨骼畸形综合征相关,在人群中的发生率极低^[3]。主要临床特征为先天性心脏病、骨骼异常、关节异常、发育不良、胃肠发育异常、男性生殖器异常、畸形面部特征等,表型异常在不同个体间存在变异。常见的骨骼异常有漏斗胸、脊柱侧凸、手指/脚趾畸形,常见的心脏畸形包括房间隔和室间隔缺

1.2 研究方法 本研究获得医院伦理委员会批准,在孕妇及丈夫知情同意前提下进行,抽羊水进行染色体核型,基因芯片排除染色体结构异常。由于费用较昂贵,孕妇及丈夫拒绝同时检测医学外显子,征得孕妇知情同意后,术中同时抽羊水20ml,培养后的细胞液放置-80℃低温保存,用于备查医学外显子。

1.3 结果 羊水染色体、CMA 未提示异常。使用冻存的羊水及采集父母外周血2ml(EDTA 抗凝)行医学外显子检测和家系分析。医学外显子检测结果:在 *ABL1* 基因(NM_005157.6)编码区检出1个突变 c.491C>T(p. Ser64Leu),为杂合子,胎儿父母未检出上述变异(图3),提示胎儿为新发变异,不排除父母之一存在外周血低比例嵌合或生殖腺嵌合的可能。

损以及主动脉根部扩张,部分病例还有关节过度伸展、松弛的表现^[3]。部分病例还有包括听力障碍、脂肪营养不良样特征、肾发育不良和明显的眼部畸形表现等^[4,5]。结果回报时孕周32周,超声表型与基因型相符,告知孩子可能出现的预后,孕妇及家属经慎重考虑后选择终止妊娠,经医院医学伦理委员会讨论后予引产。胎儿外观未发现无明显异常,胎儿父母拒绝尸解,无法进一步了解更多表型。

3 讨论

ABL1 基因位于9号染色体上9q34,是最早发

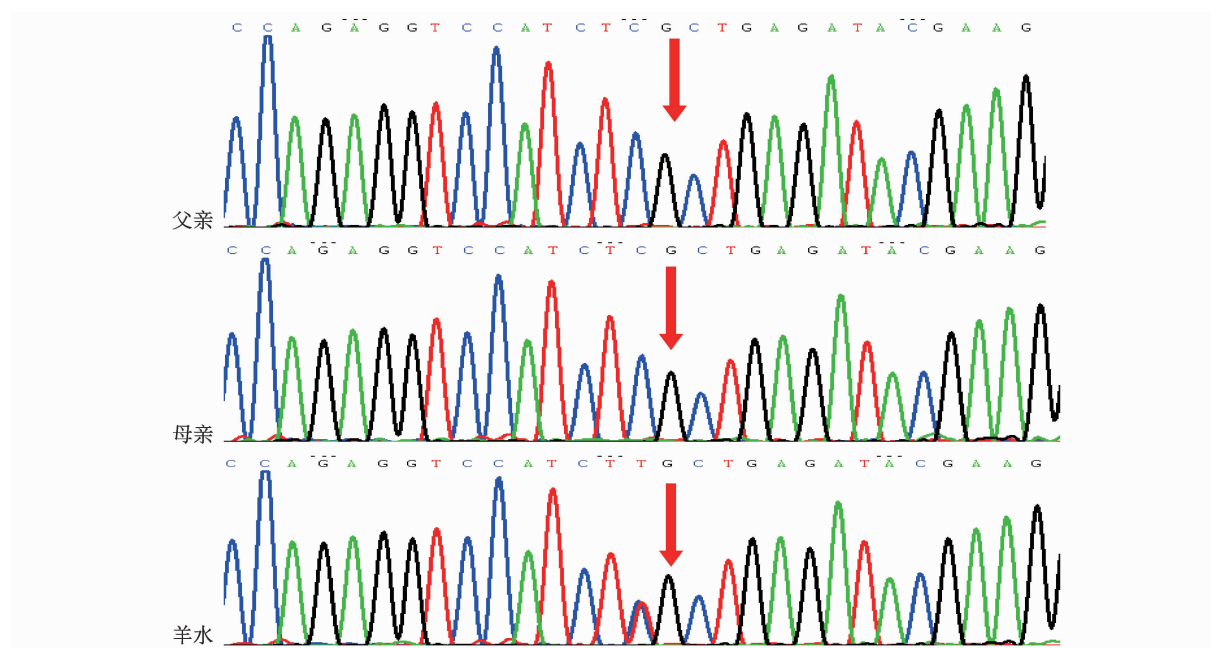


图3 ABL1 基因测序图

表1 目前已经报道的 ABL1 基因突变导致 CHMSD 的突变位点

	基因突变	来源	地区	参考文献
1	c. 434_436del(p. Ser145del)杂合子	新发	西班牙	[5]
2	c. 734A>G(p. Tyr245Cys)杂合子	新发	美国	[3]
3	c. 734A>G(p. Tyr245Cys)杂合子	2 的女儿	美国	[3]
4	c. 734A>G(p. Tyr245Cys)杂合子	新发	美国	[3]
5	c. 734A>G(p. Tyr245Cys)杂合子	母亲有表型	美国	[3]
6	c. 734A>G(p. Tyr245Cys)杂合子	5 的女儿	美国	[3]
7	c. 1066G>A(p. Ala356Thr)杂合子	新发	美国	[3]
8	c. 407C>T(p. Thr136Met)杂合子	新发	美国	[4]
9	c. 746C>T(p. Pro249Leu)杂合子	新发	美国	[4]
10	c. 1573G>A(p. Val525Met)杂合子复合 c. 1588G>C(p. Gly530Arg)杂合子	新发	美国	[4]
11	c. 1066G>A(p. Ala356Thr) 杂合子	新发	美国	[4]
12	c. 1066G>A(p. Ala356Thr) 杂合子	新发	美国	[4]
13	c. 1066G>A(p. Ala356Thr) 杂合子	新发	美国	[4]

现的与白血病相关的原癌基因,编码的 ABL1 蛋白包含 3 种同型异构区域:SH1、SH2 和 SH3,参与细胞的分化、分裂与应激反应等^[6]。其中,SH1 有酪氨酸激酶活性,在癌基因转化过程中具有决定性作用;SH2 和 SH3 主要通过参与蛋白间的相互作用调节酪氨酸激酶活性,并参与细胞信号转导,ABL1 蛋白持续激活可导致细胞发生癌变^[6]。基因突变相关的疾病具有的较高的高表型变异性,尤其是多系统综合征,增加了临床和遗传学诊断困难。上述文献报道的病例中均未发现恶性肿瘤,有相关研究发现选择性 ABL1 抑制剂对人类有致畸作用,动物试

验中 ABL1 基因敲除小鼠可出现生长迟缓、心脏异常和骨质疏松^[3]。一项关于孕早期接触伊马替尼(BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂)的研究显示:180 例孕妇其中 12 例出现了胎儿的异常,包括脊柱侧凸/椎体缺损、冠心病、尿道下裂和幽门狭窄^[3]。这提示我们 ABL1 基因在机体发育中具有重要作用,原癌基因的激活或错误表达可导致体细胞变异和生殖系变异。

对于孕期发现的超声结构异常,外显子检测的适用时间段为 12~33 周^[7],本病例于孕 25 周余发

(下转 67 页)

- adverse perinatal outcomes[J]. J Perinat Med, 2015, 43(5): 553-558.
- [14] SLABIAKBLAZ N, ADAMCZAK M, GUT N, et al. Administration of cyclosporine a in pregnant rats-the effect on blood pressure and on the glomerular number in their offspring[J]. Kidney Blood Press Res, 2015, 40(4):413-423.
- [15] HORIKOSHI T, KIKUCHI A, TAMARU S, et al. Prenatal findings in a fetus with contiguous gene syndrome caused by deletion of Xp22.3 that includes locus for X-linked recessive type of chondrodysplasia punctata (CDPX1) [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(3):671-675
- [16] Hatt L, Brinch M, Singh R, et al. Characterization of fetal cells from the maternal circulation by microarray gene expression analysis—could the extravillous trophoblasts be a target for future cell-based non-invasive prenatal diagnosis? [J]. Fetal Diagn Ther, 2014, 35(3):218-227.
- [17] HATT L, BRINCH M, SINGH R, et al. Characterization of fetal cells from the maternal circulation by microarray gene expression analysis—could the extravillous trophoblasts be a target for future cell-based non-invasive prenatal diagnosis? [J]. Fetal Diagn Ther, 2014, 35(3):218-227.
- [18] HE Z B, GUO F, FENG C, et al. Fetal nucleated red blood cell analysis for non-invasive prenatal diagnostics using a nanostructure microchip[J]. J Mater Chem B, 2017, 5(2): 226-235.
- [19] 郭芳芳, 杨洁霞, 齐一鸣, 等. 无创产前基因检测在产前筛查异常指标中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(7):509-513.
- (收稿日期:2022-04-23)
编辑:宋文颖

(收稿日期:2022-04-23)

编辑：宋文颖

(上接第 62 页)

现结构异常后行介入性产前诊断,由于外显子检测费用昂贵,未同时检测,结果回报时孕周已经 32 周,大孕周引产增加了围产期风险。对结构异常的胎儿,外显子检测有助于提高单基因疾病的产前诊断率。对于多系统结构异常的胎儿,建议介入性产前诊断的同时检查医学外显子,对于小孕周拒绝同时检查的,可知情同意后留羊水备查医学外显子,使医患双方可以尽早获得疾病诊断,尽量避免大月份引产,避免增加孕妇的身体及心理创伤。

参考文献

- [1] 戚庆伟,王和. 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.
 - [2] 车凌仪,焦智慧,任淑敏,等. ACMG 关于外显子组测序产前应用观点解读[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(3): 215-216+220.
 - [3] WANG X, CHARNG W L, CHEN C A, et al. Germline mutations in ABL1 cause an autosomal dominant syndrome
 - [7] 张彦,刘维强,章钧,等. 产前外显子组测序遗传咨询及报告规范(讨论稿)[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(11): 1205-1212.

(收稿日期:2021-12-30)

编辑：宋文颖

characterized by congenital heart defects and skeletal malformations[J]. Nat Genet, 2017, 49(4):613-617.

- [4] CHEN C A, CRUTCHER E, GILL H, et al. The expanding clinical phenotype of germline ABL1-associated congenital heart defects and skeletal malformations syndrome[J]. *Human Mutat*, 2020, 41(10):1738-1744.
- [5] BRAVO-GIL N, MARCOS I, GONZÁLEZ-MENESES A, et al. Expanding the clinical and mutational spectrum of germline ABL1 mutations-associated syndrome: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(10):e14782.
- [6] 赵亮, 张丽, 曾强, 等. ABL1 相关融合基因与急性淋巴细胞白血病关系的研究进展[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(5):383-386.
- [7] 张彦, 刘维强, 章钧, 等. 产前外显子组测序遗传咨询及报告规范(讨论稿)[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(11):1205-1212.