产前诊断 2 例 Wolf-Hirschhorn 综合征

张浔　范舒舒
(粤北人民医院 产前诊断中心,广东 韶关　512026)

【中图分类号】 R714.55　　【文献标识码】 B

Wolf-Hirschhorn 综合征(Wolf-Hirschhorn syndrome,WHS),又被称为 4p-综合征,是由 4 号染色体末端缺失引起的一类染色体疾病,新生儿发病率为 1/50 000,男女患者比例为 1∶2。是由包括 4p16.3 在内的 4 号染色体短臂末端缺失而导致的一种罕见的染色体疾病。约 70%的患者为新发缺失,只有 10%～15%的患者其父母为染色体平衡易位携带者。在儿童期发现率较高,但产前发现并通过介入性诊断的病例少有报道。本文根据本院产前诊断中心诊治的 2 例孕妇产前超声异常,进而行脐血相关检查,并对相关文献进行复习,探讨 Wolf-Hirschhorn 综合征的临床特点及致病基因,以提高对产前胎儿生长受限的认识。

1　病例摘要

1.1　病例 1　患者郑某,女,26 岁,G4P2E1,因“停经 34^{+} 周,超声发现胎儿异常”前来产前诊断中心就诊。孕妇 2014 年足月顺产一男婴,体健。2011 年因“胎儿先天性心脏病”孕 6 个月引产 1 次,引产胎儿未行产前诊断。宫外孕 1 次。此次妊娠未规则产检。根据早期 B 超核对孕周与停经周数相符。孕 33^{+6} 周胎儿彩超发现:双顶径:69mm(-8SD),头围:269mm(-4.5SD),腹围:235mm(-5.2SD),股骨:58mm(-2.7SD),肱骨:53mm(-2SD)。胎儿后颅窝池宽约 12mm;肾盂分离:左肾盂 6.5mm、右肾盂 6.2mm。胎儿头部 MR 平扫:①颅内结构未见明显异常;②脑外间隙稍宽大(正中矢状面小脑蚓部至枕骨内缘最大径约为 12mm。双侧脑室形态正常。孕妇既往体健,孕前和孕期无服药史及有毒、有害物质接触史。孕妇丈夫体健,表型及智力均正常,为非近亲结婚,否认遗传病家族史。感染四项均阴性。诊断:妊娠 34^{+} 周,胎儿小头畸形,胎儿生长受限,后颅窝积液。行羊膜腔穿刺,脐血染色体 G 显带核型分析:46,XN,der(4)(图 1)。脐血染色体微阵列结果显示:①在 4 号染色体 4p16.3 位置发生缺失,片段大小约 3.02Mb;②在 10 号染色体 10q25.1-q26.3 位置发生重复,片段大小约 24.32Mb(图 2)。考虑胎儿小头畸形、胎儿生长受限,充分告知患者及家属胎儿胎儿预后不良可能,等待产前诊断结果需要 3 周,期间随时可能临产分娩,经向医院伦理委员会申请讨论后,出具产前诊断证明书,遵从患者及家属意愿予终止妊娠。孕妇及家属协商后决定回当地引产。引产后可见胎儿头小,家属拒绝尸体解剖,胎儿其他脏器结构是否存在异常不详。产后追踪父母外周血染色体 G 显带核型分析:母亲染色体:46XX。父亲染色体:46.XY.t(4;10)(p16;q24)(图 3)。

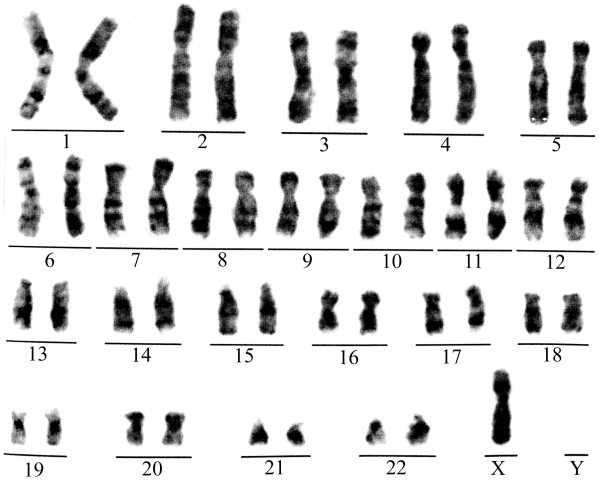

图 1　病例 1 脐血染色体 G 显带核型分析 46,XN,der(4)

DOI:10.13470/j.cnki.cjpd.2018.02.012

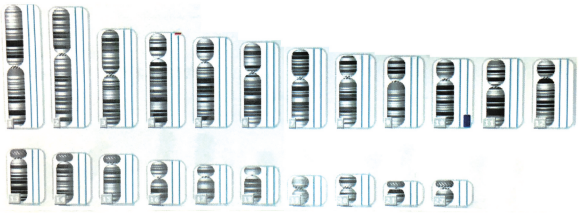

图 2 病例 1 脐血 SNP 检测 4 号染色体 4p16.3 位置发生缺失

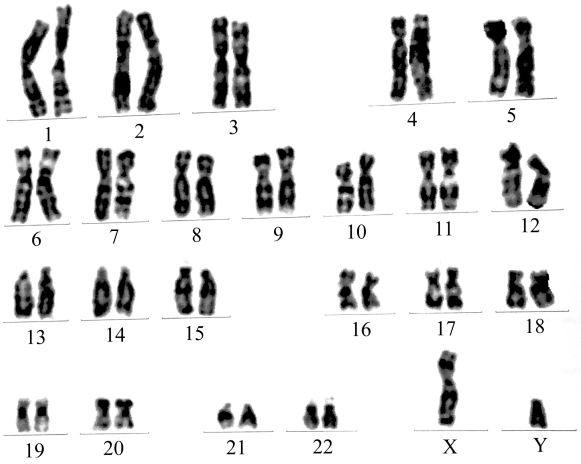

图 3 病例 1 父亲染色体 G 显带核型分析 46.XY.t(4;10)(p16;q24)

病例 2:患者丘某,女,27 岁,G2P1E1,外院不定期产检,于 8 月底外院超声提示胎儿发育异常(具体不详,未见单)。8 月 30 日(孕 36^{+} 周)我院胎儿Ⅰ级彩超及 9 月 1 日胎儿Ⅲ级彩超均提示:双顶径 79mm(-3SD),头围 289mm(-4.3SD),腹围 255mm(-5.8SD),股骨 59mm(-4.3SD),肱骨 50mm(-5.5SD),体重 1580g+237g,羊水暗区 21mm,羊水指数 36mm,胎儿双侧肾脏回声大小分别是:23mm×12mm(左侧),24mm×12mm(右侧),心胸比例大于 1/2。考虑胎儿生长受限、多脏器发育异常、羊水过少,充分告知患者及家属胎儿胎儿预后不良可能,等待产前诊断结果需要 3 周,期间随时可能临产分娩。经向医院伦理委员会申请讨论后,出具产前诊断证明书,遵从患者及家属意愿予终止妊娠。患者及家属反复商量后要求引产,且行羊膜腔穿刺脐血检查。胎儿娩出后明显小于孕周,外观无明显畸形,患者拒绝行尸体解剖。脐血染色体 G 显带核型分析:46,XN。脐血染色体微阵列结果显示:发现 4 号染色体短臂末端 4p16.3p16.1 位置发生缺失,片段大小约 6.9Mb,包含 98 个基因。该缺失区域包含"Wolf-Hirachhorn 综合征"[OMIN # 194190]关键区域(图 4)。追踪其父母双方染色体 G 显带核型分析未见异常。

图 4 病例 2 脐血 SNP 检测 4 号染色体 4p16.3p16.1 位置发生缺失

2 讨论

Wolf-Hirschhorn 综合征(WHS)是由于 4 号染色体短臂末端缺失所引起的一种较为罕见的染色体病,关键区域在染色体 4p16.3 的 165kb 范围内,与 4 号染色体短臂末端多种基因的丢失有关,因此也称为 4p-综合征[1]。WHS 具有特殊面容:"希腊头盔样面容",头小而长,前额突出,一直延伸到前额的鼻梁、高前额、宽眼距、短人中、小颌等。中线头皮缺陷。眼距宽,内眦赘皮,鹫形鼻,高眉弓直通眉心,人中深、短,下颌小而后缩。耳大且低,结构简单。掌纹复杂,脚趾不规则。生长发育障碍、智力低下、肌张力减退、癫痫、先心病、骨骼畸形等各种异常。于 1965 年由 Wolf 和 Hirschhorn 等[2]首次报道。Zollino W 等[3]对 80 例 WHS 患者研究分析,根据丢失片段的大小将 WHS 基因表型分为 3 种类型:①缺失小于 3.5Mb,引起轻微的表型效应,不会有严重的畸形,这种类型可能临床不易诊断。②缺失一般是在 5 ~ 18Mb,是较为常见的类型,可在很大程度上表现出 WHS 的表型特征。③有一个很大片段的缺失,在 22~25Mb 范围,可引起严重的表型效应,基本上可做出明确诊断,是典型的 WHS 综合征的表现。那么本院检查出的这两个病例,根据表型分类:①"病例 1"缺失范围 3.02Mb,属于第一种类型,但据产前超声提示胎儿表型明显,畸形情况严重,所以得知基因缺失的大小和表型的轻重不一定相对应。②"病例 2"缺失范围 6.9Mb,属于第二种类型,孕期超声提示该胎儿明显小于孕周,且有肾脏、心脏发育异常。

文献报道,85%~90%的 WHS 患者 4 号染色

体的缺失源自新发生的突变,在开始形成生殖细胞(卵或精)或胚胎早期发育过程中随机出现的染色体缺失。10%～15%是家族遗传性的,其亲代一方为携带者,即 4 号染色体与其他染色体的重排,也称做平衡易位,没有遗传物质的改变,这种情况通常表型正常,然而当其只将异常的 4 号染色体传给子代时,则形成了不平衡的易位,导致上述基因的丢失而表现为 Wolf-Hirschhorn 综合征[4],这种家族遗传性的异常染色体,33%来自父方,67%来自于母亲。本院 2 个病例,前者父母双方表型正常,母亲染色体为正常核型,父亲染色体为 t(4;10)(p16;q24),符合平衡易位携带者父亲遗传导致的 4 号染色体短臂末端缺失产生。后者父母双方染色体核型分析未见异常,则考虑新发突变。

针对 WHS 的典型临床症状,在产前诊断中无法一一核对,从本院 2 两个病例得出“胎儿生长受限”、“小头畸形”、“羊水过少”等特殊情况可以提醒我们很可能存在胎儿染色体异常,需要进一步检查。总结经验,临床上对于超声提示胎儿畸形的病例应积极行产前诊断,综合常规 G 显带核型分析、微阵列技术,提高微缺失、微重复的诊断率,以便患者得到及时的诊断及准确的遗传咨询。

参 考 文 献

[1] wright TJ,Clemens M,Quarrell O,et al. wolf-Hirschhom and Pitt—Rogers—Danks syndromes caused by overlapping 4p deletions[J]. Am J Med Genet,1998,75:345.

[2] Zollino M,Lecce R,Fischetto R,et al. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region,WHSCR-2[J]. Am J Hum Genet,2003,72(3):590-597.

[3] Zollino M,Murdolo M,Marangi G,et al. On the nosology and patho-genesis of Wolf-Hirschhorn syndrome :genotype-phenotype correla-tion analysis of 80 patients and literature review[J]. Am J Med Genet Semin Med Genet,2008,148C:257.

[4] Zhu CJ, Huang ZY, Wu WQ,et al. Paternally originated Wolf-Hirschhorn syndrome detected by multiplex ligation-dependent probe amplification and microarray comparative genomic hybridization [J]. Zhong Hua Er Ke Za Zhi,2012,50(6):460-464.

[5] Cooper Gm,Coe Bp,Girirajan S. et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay[J]. Nat Genet,2011,43(9):838-846.

(收稿日期:2018-04-15)

编辑:宋文颖