

# 应用染色体微阵列分析产前诊断 17q12 微缺失一例

何轶群 郭莉 陈汉彪

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 510080)

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 B

染色体 17q12 缺失综合征(chromosome 17q12 deletion syndrome)呈常染色体显性遗传,表型可为特殊面容、发育迟缓、多囊肾、肾功能异常、青少年发病的成人型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young 5, MODY5)、自闭症、癫痫、精神分裂症、生殖和骨骼系统发育异常等。染色体 17q12 缺失综合征的表型复杂多样,当染色体 17q12 缺失片段包含 *HNF1B* 基因时,常可导致肾脏疾病或 MODY5 发生。Rosenfeld 等<sup>[1]</sup>报道,包含 *HNF1B* 基因的染色体 17q12 片段发生缺失,外显率约为 34.4%。本文报道了 1 例应用常规 G 显带核型分析技术和染色体微阵列分析技术进行检测,发现胎儿染色体 17q12 片段发生微缺失,缺失片段包含 *HNF1B* 基因,并探讨该胎儿超声异常表型和 17q12 微缺失及 *HNF1B* 基因的相关性。

## 1 对象与方法

1.1 对象 孕妇,33 岁,G3P1A1,因“停经 32<sup>+</sup>周,超声发现胎儿室管膜下囊肿,胎儿肠管节段性扩张,双肾回声异常,不排除成人型多囊肾可疑”来本科室就诊。孕妇平素月经规则,孕期顺利,无特殊不适。无抽烟、嗜酒史,无胎儿畸形家族史。孕妇超声提示:宫内妊娠,单活胎。胎儿双侧室管膜下囊肿声像。胎儿双肾实质回声异常。胎儿头颅 MR 提示:胎儿双侧室管膜下囊肿,余颅脑未见明显异常。胎儿腹部 MR 提示:胎儿小肠不完全肠梗阻,腹腔内少许积液。早期唐氏筛查:低风险。

## 1.2 方法

1.2.1 制片及 G 显带 采集胎儿脐带血约 2ml,并进行接种、培养、收获、滴片、G 显带及分析。

1.2.2 染色体微阵列分析 采集胎儿脐带血约 2ml,使用 QIAamp DNA Blood Mini Kit(产自 QIAGEN 公司)进行基因组 DNA 提取,使用 Sure Print G3 Human CGH Array Kit(8×60K)的芯片(产自安捷伦公司)进行微阵列比较基因组杂交的检测。

## 2 结果

2.1 G 显带核型分析 胎儿脐血 G 显带核型分析结果为 46,XN,未见异常核型(图 1)。

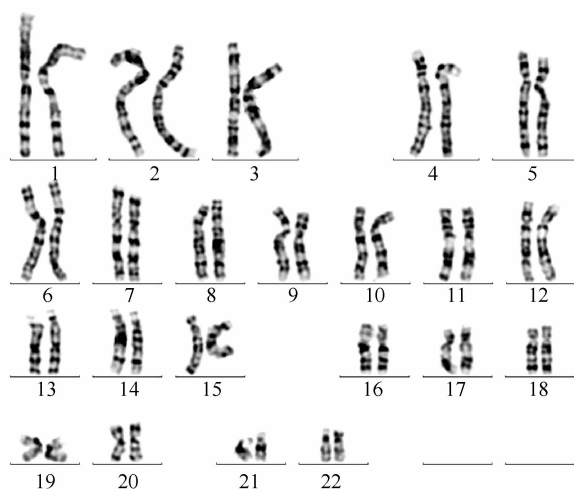


图 1 胎儿脐血 G 显带核型分析结果图

2.2 染色体微阵列分析 经胎儿脐血样本进行染色体微阵列分析,结果显示 17 号染色体 17q12(31461588-33242217)位置发生缺失,片段大小约 1.78Mb(图 2)。

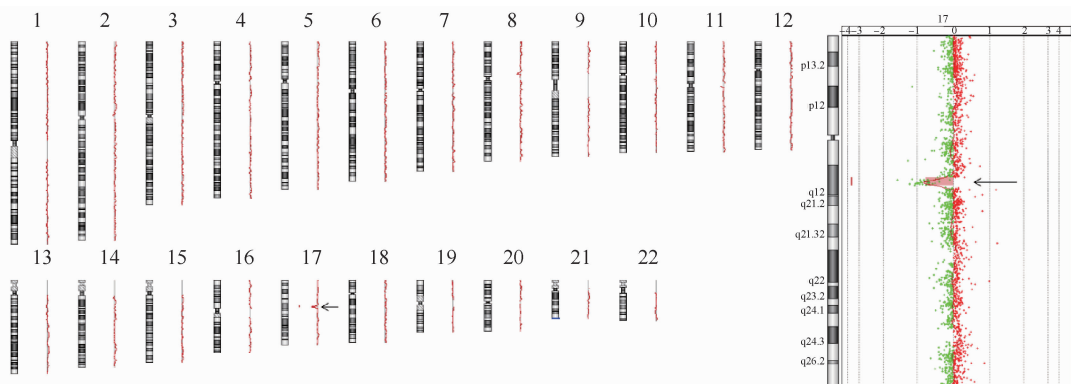


图2 胎儿脐血染色体微阵列分析结果图

注:箭头处示染色体 17q12 缺失位置,片段大小约 1.78Mb。

该缺失片段包含 *HNF1B* 基因(OMIM:189907),且 *HNF1B* 基因为 MODY5 的致病基因。

### 3 讨论

Bellanne-Chantelot 等<sup>[2]</sup>报道,位于染色体 17q12 的 *HNF1B* 基因发生缺失或突变时,与青少年发病的成人型糖尿病有关,其中基因缺失的频率占 70%,患者常表现为肾囊肿和糖尿病。Mefford 等<sup>[3]</sup>报道,位于染色体 17q12 的 *HNF1B* 基因缺失与肾脏疾病和糖尿病密切相关。Bellanné-Chantelot 等<sup>[4]</sup>报道,在伴非糖尿病肾病的早发性糖尿病患者中,40% 患者携带 *HNF1B* 基因突变。Dotto RPet 等<sup>[5]</sup>研究发现 MODY5 患者的肾脏功能异常与杂合的 *HNF1B* 基因缺失有关。Edghill 等<sup>[6]</sup>报道,在病因不明的肾脏疾病患者中,14% 携带 *HNF1B* 基因突变。大量研究报道 *HNF1B* 基因发生缺失或突变时,常表现为多囊肾、肾功能异常和(或)糖尿病,证实 *HNF1B* 基因为 MODY5 的致病基因。据报道,在 *HNF1B* 基因携带突变或缺失的患者中,36% 患者出现 MODY5 症状<sup>[2]</sup>,64% 在儿童时期即伴随肾脏畸形<sup>[7]</sup>,89% 患者产前超声检查即可发现肾脏疾病<sup>[8]</sup>,且产前超声检查往可发现肾脏回声异常或肾囊肿等。此外,还有报道显示, *HNF1B* 基因缺失或突变导致 MODY5 发生,往往在胚胎发育早期即可出现严重的肾脏畸形<sup>[9]</sup>。而本例胎儿超声提示双肾异常,且脐血染色体微阵列分析结果提示染色体 17q12(31461588-33242217)位

置缺失,缺失片段包含 *HNF1B* 基因。因此,本例胎儿超声提示肾脏异常,可能与 17q12(31461588-33242217)位置的 *HNF1B* 基因发生缺失有关。在临床诊疗上,超声提示肾脏异常时,可利用染色体微阵列分析排除胎儿染色体微缺失或微重复。

*HNF1B* 是调节肝脏内基因特异性表达的一种转录因子,它能识别一些特异靶序列,通过与这些调控区的顺式作用元件相结合,对靶基因的转录起到激活或阻遏作用。*HNF1B* 基因广泛表达于肝脏、肾脏、胰腺等组织,并参与转录因子调节网络共同调节许多基因的表达。由于调节血糖功能的基因表达受组织特异性转录因子的调节,所以 *HNF1B* 基因缺失或突变可能会导致进行性葡萄糖耐量减退,胰岛素分泌受损,从而导致血糖异常。据报道, *HNF1B* 还参与肝脏、肾脏等器官的形态发生,对大鼠胚胎发育的研究提示 *HNF1B* 对肾脏发育的最早的诱导期及细胞分化后期十分重要<sup>[10]</sup>。Barbacci 等<sup>[11]</sup>报道, *HNF1B* 对早期胚胎发育具有重要作用, *HNF1B* 缺失可能影响肝脏、肾脏等器官的发育。Hiesberger 等报道, *HNF1B* 在肾集合管上皮细胞中表达,且参与肾小管分化。动物实验证明, *PKHD1*(polycystickidney and hepatic disease 1)基因在肾脏的正常表达受 *HNF1B* 调控,而 *PKHD1* 的表达在肾小管形态的形成过程中非常重要<sup>[12]</sup>。大量证据显示, *HNF1B* 基因缺失或突变为 MODY5 的致病机制之一。本例胎儿 *HNF1B* 基因发生缺失,可能导致肾脏异常和糖尿病。

随着分子生物学技术的发展,染色体微阵列分析技术对于传统细胞遗传学方法来说,是一个很好的完善和补充,尤其是携带染色体微缺失或微重复的产前诊断病例,使得染色体微阵列分析技术的优越性得到体现。

### 参 考 文 献

- [1] Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations[J]. *Genet Med*, 2013, 15(6):478-481.
- [2] Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5[J]. *Diabetes*, 2005, 54(11):3126-3132.
- [3] Mefford HC, Clauin S, Sharp AJ, et al. Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy[J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(5):1057-1069.
- [4] Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(7):510-517.
- [5] Dotto RP, Giuffrida FM, Franco L, et al. Unexpected finding of a whole HNF1B gene deletion during the screening of rare MODY types in a series of Brazilian patients negative for GCK and HNF1A mutations[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 116:100-104.
- [6] Edghill EL, Bingham C, Ellard S, et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet*, 2006, 43(1):84-90
- [7] Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1b(TCF2) mutations in a pediatric cohort[J]. *J Am SocNephrol*, 2006, 17:497 - 503.
- [8] Decramer S, Parant O, Beaufils S, et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenickidneys [J]. *J Am SocNephrol*, 2007, 18:923 - 933.
- [9] 王从容, 项坤三. 肝细胞核因子-1 $\beta$  基因与 MODY5[J]. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10(3): 171-174.
- [10] Lazzaro D, De Simone V, De Magistris L, et al. LFB1 and LFB3 homeoproteins are sequentially expressed during kidney development[J]. *Development*, 1992, 114(2):469-479.
- [11] Barbacci E, Reber M, Ott MO, et al. Variant hepatocyte nuclear factor 1 is required for visceral endoderm specification[J]. *Development*, 1999, 126(21):4795-4805.
- [12] Hiesberger T, Bai Y, Shao X, et al. Mutation of hepatocyte nuclear factor-1beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(6):814-825.
- (收稿日期:2016-11-01)
- 编辑:宋文颖
- 
- (上接第 10 页)
- [5] Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants[J]. *Genet Med*, 2011,13:680-685.
- [6] 中国医师协会医学遗传学分会, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 染色体基因组芯片在儿科遗传病的临床应用专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(6):410-413.
- [7] Wang JC, Ross L, Mahon LW, et al. Regions of homozygosityidentified by oligonucleotide SNP arrays:evaluating the incidenceand clinical utility[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(5): 663-671.
- [8] Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomyand human disease:an overview[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010, 154c(3):329-334.
- [9] Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and metaanalysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41:610-620.
- [10] Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, et al. Experience with microarraybased comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies [J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32:976-985.
- [11] Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomalmicroarray versus karyotyping for prenatal diagnosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2175-2184.
- [12] 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.
- [13] McGillivray G, Rosenfeld JA, McKinlay Gardner RJ, et al. Genetic counselling and ethical issues with chromosome microarray analysis in prenatal testing[J]. *Prenat Diagn*. 2012, 32(4):389-395.
- (收稿日期:2016-10-16)
- 编辑:宋文颖