

产前诊断发现孕妇自身 22q11.2 缺失综合征

谢梅花 李博洁 陈静怡 向阳海 龚燕飞*

(岳阳市中心医院,湖南 岳阳 414020)

【摘要】 目的 对 1 例无创产前检测提示 22q11.21 存在 2.4 Mb 缺失的胎儿进行产前诊断,确定缺失来源,为其家系提供遗传咨询。**方法** 行羊水穿刺术后,通过常规染色体核型分析和基因组拷贝数变异测序(copy number variation sequencing,CNV-seq)对胎儿进行产前诊断,应用 CNV-Seq 技术对母亲外周血进行比对分析。以明确无创提示的高风险的来源。**结果** 无创补充报告提示 22q11.2 缺失综合征高风险;胎儿羊水染色体核型:46,XN,21Ph+,胎儿羊水 CNV-Seq 结果:Seq(1-22)x2,(X,N)x1;孕妇外周血 CNV-Seq 结果:seq[hg19]22q11.21(18,954,452- 21,449,606)x1,即母亲 22q11.21 区域存在片段大小约 2.4Mb 的拷贝数缺失,为致病性拷贝数变异。考虑之前无创结果 22q11.2 缺失综合征高风险是因为母亲本身为该疾病的患者。**结论** 无创提示 22q11.2 缺失综合征高风险为母亲本身为该疾病的患者,胎儿未遗传。

【关键词】 CNV-Seq; 产前诊断; 22q11.2 微缺失综合征; 胎儿未遗传

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

A maternal 22q11.2 deletion syndrome was detected by prenatal diagnosis

Xie Meihua, Li Bojie, Chen Jingyi, Xiang Yanghai, Gong Yanfei*

Yueyang Central Hospital, Yueyang 41400, Hunan, China

* Corresponding author: Gong Yanfei, E-mail: 1663120417@qq.com

【Abstract】 Objective To perform prenatal diagnosis for a fetus with 22q11.2 deletion for 2.4 Mb after NIPT test. **Methods** G-banded karyotyping, genome copy number variation sequencing (CNV-seq) were performed for the fetus. The peripheral blood of mother was analyzed by CNV-seq technology to identify the source of genomic variations. **Results** The fetus showed a normal karyotype of 46, XN, 21Ph+. CNV-seq analysis confirmed that the peripheral blood of mother has a 2.4 Mb deletion(18,954,452- 21,449,606)at 22q11.2, while CNV-seq analysis of the fetus was normal. **Conclusion** The mother was considered as a patient with 22q11.2 deletion syndrome, the fetus did not inherit 22q11.2 deletion syndrome from the mother.

【Key words】 CNV-Seq; Prenatal diagnosis; 22q11.2 deletion syndrome; Normal fetal

22q11.2 缺失综合征由 22 号染色体长臂发生 1.5~3Mb 微缺失引起,总体发生率占活产儿的 1/6000~1/4000,表型谱表现出广泛的变异性,可出现在任何年龄,典型的临床特征:心脏缺陷、免疫缺陷、短暂性新生儿低血钙症、腭咽功能不全和独特的面部外观、精神行为异常和智力落后等^[1,2]。本研究

中,我们对 1 例无创 DNA 提示 22q11.2 区域存在 2.4Mb 缺失的孕妇进行产前诊断,利用基因组拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)对胎儿羊水进行检测未发现有染色体片段拷贝数的异常变化,对母亲外周血进行 CNV-Seq 比对,从而明确无创提示 22q11.2 缺失综合征高风险来源,探讨 22q11.2 缺失综合征的临床表现,强调其产前诊断的必要性,辅助产前咨询。

1 资料与方法

1.1 临床资料 孕妇,22岁,宫内单胎妊娠,自然受孕,早孕期无阴道流血,无感冒样症状,早期唐氏筛查风险值:21-三体临界风险(1/315),游离 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -hCG)中位数倍数(multiples of the median, MoM)为3.66,颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)1.0mm,超声结果提示头臀长(crown-rump length, CRL)47mm,孕妇12周采血做无创DNA产前筛查,无创结果提示染色体22q11.2缺失综合征高风险。既往否认有心脏病、肺结核、泌尿生殖系统疾病、糖尿病、高血压、自身免疫性疾病、甲状腺疾病等。生育史:G1P0,否认不良孕产史、否认孕期不良接触史、否认近亲结婚、否认家族遗传病史。辅助检查:血常规示:PLT $89 \times 10^9/L$, HB $94g/L$,尿常规(一),白细胞酯酶1+。艾乙梅检测:乙肝DNA定量检测 $1.43 \times 10^8/ml$, HBsAg $>165.0ng/ml$ 。心电图正常。B超示:孕18周大小单活胎。诊断:唐氏筛查临界风险,无创附加报告提示22q11.2缺失综合征高风险。

孕18周在本院行羊水穿刺产前诊断。胎儿羊水细胞核型结果:46,XN,21Ph+。本院CNV-seq分子检测结果回报示胎儿羊水在全染色体基因组范围内未发现有染色体片段拷贝数的异常变化。结合无创测序结果,考虑母亲为22q11.2综合征可能,建议完善该检查,孕妇签字拒绝,充分沟通后免费完善该项检测。2020年10月在本院行基因检测,结果:22q11.21(18,954,452-21,449,606) $\times 1$ 。结果分析:通过与人类基因组GRCh37/hg19对比发现,该样本在22号染色体22q11.21区域存在片段大小约2.4Mb的拷贝数缺失,为致病性拷贝数变异(copy number variation, CNV),考虑之前无创结果的误差是因为母亲本身为该疾病的患者。目前孕妇本人精神行为异常的症状暂时没有,职院毕业,有腭咽弓功能不全的表现,有相符的表型,但是没有完善心脏彩超检查。

1.2 方法

1.2.1 G显带染色体核型分析 在超声连续引导定位下,通过羊膜腔穿刺术获取24ml羊水,无菌操作下分别进行体外培养培养、收获、固定、核型制备和G显带,在光学显微镜下进行染色体核型分析。

染色体异常的描述依据《人类细胞遗传学国际命名体制2016版》。

1.2.2 全血、羊水细胞全基因组DNA提取 使用广州达瑞核酸提取或纯化试剂盒提取全血、羊水细胞全基因组DNA,提取后的DNA稀释至标准化浓度进行片段化,片段化的DNA保存于 $-20^{\circ}C$ 冰箱冷冻储存备用。

1.2.3 高通量CNV-Seq检测缺失基因 采用life公司配套检测试剂盒及优化的标准操作流程,进行文库构建,整个过程严格按照质控标准进行。采用chr_abnormalities插件进行数据的处理和分析, $\geq 100kb$ 的分辨率分析全基因组CNVs。

2 结果

2.1 无创补充报告 提示22q11.2缺失综合征高风险。

2.2 G显带核型结果分析 胎儿羊水染色体核型:46,XN,Ph+。

2.3 胎儿羊水CNV-Seq结果分析 CNV-Seq结果为Seq(1-22) $\times 2$, (X,N) $\times 1$ 。

2.4 孕妇外周血CNV-Seq结果分析 孕妇CNV-Seq结果:seq[hg19]22q11.21(18,954,452-21,449,606) $\times 1$,即孕妇22q11.21区域存在片段大小约2.4Mb的拷贝数缺失,为致病性CNV。考虑之前无创结果的误差是因为母亲本身为该疾病的患者。

2.5 妊娠结局 孕妇继续妊娠,于孕30周左右随访,孕妇称四维彩超未见异常,胎儿发育良好。后续随访时,产妇于孕39周生下一健康婴儿,婴儿发育良好。

3 讨论

22q11.2微缺失综合征是人类最常见的染色体缺失综合征之一,是由于22q11.2微缺失所导致,缺失片段长度不同(1.5~3Mb),包括3种类型缺失:

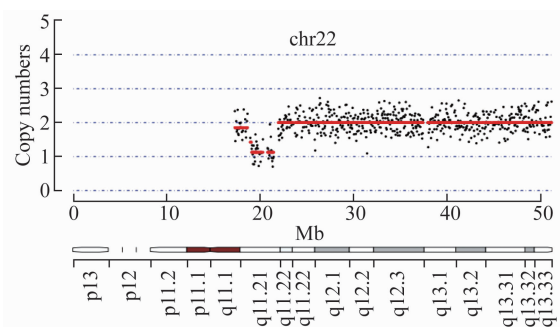


图1 无创高风险提示22号染色体测序散点图

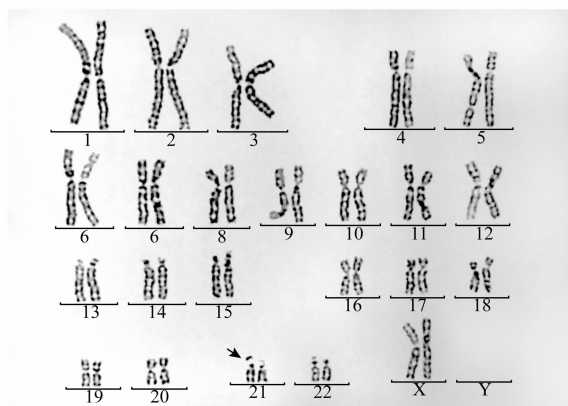


图2 胎儿羊水染色体核型分析图

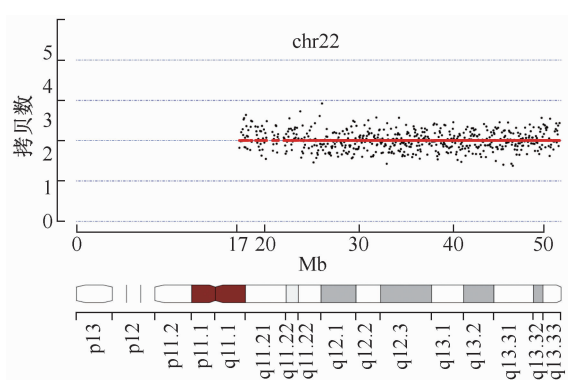


图3 胎儿羊水 CNV-Seq 检测到 22 号染色体测序散点图

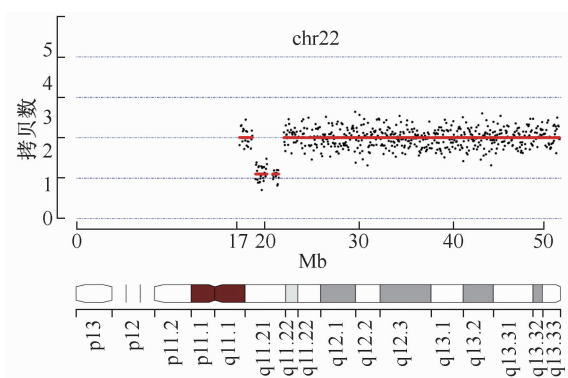


图4 胎儿母亲外周血 CNV-Seq 检测到 22 号染色体测序散点图

①主要为 22q11.2 区域经典的 3Mb 的微缺失约 90%；②1.5 Mb 的缺失约 8%；③其他不典型缺失和易位占少数。不同类型的 22q11.2 微缺失综合征,存在不同程度的临床表型。经典的 3Mb 的微缺失中存在 90 个已知的基因,其中研究最多的基因为 *TBX1* 基因^[3],*TBX1* 基因在心脏发育过程中起着重要的作用。

22q11.2 微缺失综合征临床表型广泛,几乎涉及机体各个部分,主要包括先天性心血管异常(74%患者)、颅面异常(大多数)、腭咽功能不全(69%)、免

疫缺陷(77%)、精神行为异常和智力落后(70%~90%)伴短暂性新生儿低血钙症^[4,5]。其他包括呼吸问题、肾脏功能异常、胃肠道问题、听力缺损、轻度身材矮小等^[6]。由于缺失片段的位置、大小以及涉及的基因不尽相同,其临床表现具有高度的个体差异性,随着分子检测技术的不断发展,越来越多的 22q11.2 微缺失综合征不断被发现,但是由于遗传异质性和临床表型的个体差异性不同,遗传医生在进行遗传咨询时也显得较为困难。

综上所述,1 例无创提示的 22q11.2 微缺失综合征高风险,经诊断之前无创结果的误差是因为母亲本身为该疾病的患者,并未遗传给胎儿。母亲本人有腭咽弓功能不全的表现,有相符的表型,但精神行为异常的症状暂时没有,职院毕业,母亲临床表型未见明显异常,若再次怀孕必须进行产前诊断,若胎儿有遗传,考虑遗传异质性的存在,充分告知胎儿可能存在与母亲临床表型上相差异的外显率和表现度。22q11.2 微缺失综合征临床表型复杂多样,存在个体差异。正确认识其临床表现,应用 CNV-seq 技术助于提高 22q11.2 微缺失综合征的检出率,为指导遗传咨询提供更详细的信息。

参考文献

- [1] GUPTA V, YASSIN MH. Infection and hemodialysis access: an updated review[J]. Infect Disord Drug Targets, 2013,13(3):196-205.
- [2] BESSEAU-AYADDE J, VIOLLE-POIRSIER C, BAZIN A, et al. A French collaborative survey of 272 fetuses with 22q11.2 deletion: ultrasound findings, fetal autopsies and pregnancy outcomes[J]. Prenat Diagn, 2014,34(5):424-430.
- [3] MCDONALD-MCGINN DM, SULLIVAN KE, MARINO B, et al. 22q11.2 deletion syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1,15071.
- [4] DENG Y, GOODRICH-HUNSAKER NJ, CABARAL M, et al. Disrupted fornix integrity in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome[J]. Psychiatry Res, 2015,232:106-114.
- [5] OHI K, HASHIMOTO R, YAMAMORI H, et al. How to diagnose the 22q11.2 deletion syndrome in patients with schizophrenia: a case report[J]. Ann Gen Psychiatry, 2013, 12(1):29.
- [6] 栾泽东, 张晓平, 邹艳丽, 等. 22q11.2 微缺失综合征胎儿产前超声诊断学特征并文献复习[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2020, 8(1):32-36.

(收稿日期:2021-06-09)

编辑:宋文颖