

## 15q11.2-q15.1 微缺失产前诊断及遗传学分析

郑来萍 郭莉 任丛勉 钟银环 王挺\*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

**【摘要】 目的** 通过细胞遗传学及分子细胞遗传学为 1 例发育异常胎儿进行产前诊断, 为遗传咨询提供依据。**方法** 对胎儿及其父母进行高分辨 G 显带染色体分析和染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)。**结果** 脐血 G 显带核型结果 46, XN, del(15)(q11.2q15.1)dn; CMA 检测到 15q11.2q15.1 存约 6.0 Mb 缺失, 缺失区域涉及 Angelman 综合征(Angelman syndrome, AS)、Prader-Willi 综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)区域和 15q13.3 缺失综合征区域。胎儿父母检测结果均未见异常。**结论** 明确胎儿 15q11.2-q15.1 区域发生缺失为新发异常。15q11.2-q15.1 缺失综合征存在不完全外显及表现度差异, 如果超声筛查提示胎儿发育异常, 建议进一步产前诊断进行胎儿染色体核型及 CMA 检测。

**【关键词】** 15q11.2q15.1 缺失; 产前诊断; 遗传学分析; 遗传咨询

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

### Prenatal diagnosis and genetic analysis of 15q11.2-q15.1 microdeletion

Zheng Lai ping, Guo Li, Ren Congmian, Zhong Yin huan, Wang Ting\*

Medical Genetic Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, China

\* Corresponding author: Wang Ting, E-mail: kevinwtwt@163.com

**【Abstract】 Objective** Through cytogenetics and molecular cytogenetics, prenatal diagnosis was made for one case of fetal dysplasia, which provided the basis for genetic counseling. **Methods** High resolution G-banding technology and chromosome microarray analysis(CMA) were performed on the fetus and its parents. **Results** The karyotype of the fetal cord blood was 46, XN, del(15)(q11.2q15.1)dn. The results of CMA showed 6.0 Mb deletions in 15q11.2q15.1, which involved Angelman syndrome (AS), Prader-Willi syndrome (PWS) and 15q13.3 deletion syndrome. The parents of the fetus showed no abnormal results in karyotype and CMA detection. **Conclusions** The deletions in 15q11.2-q15.1 was identified as a novel abnormality. 15q11.2-q15.1 deletion syndrome has incomplete penetrance and expression difference. If ultrasound screening indicates fetal dysplasia, further prenatal diagnosis of karyotype and CMA detection are recommended.

**【Key words】** 15q11.2q15.1 microdeletion; Prenatal diagnosis; Genetic analysis; genetic Counseling

15q11-q13 是 15 号染色体基因组中最不稳定的区域之一, 断裂点在 BP1 与 BP5 之间是比较常见, 可通过介导非等位基因同源重组, 从而导致 15

号染色体微小缺失或重复。BP1-BP3 之间的缺失与 Angelman 综合征(Angelman syndrome, AS)和 Prader-Willi 综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)相关<sup>[1]</sup>, AS 又称快乐木偶综合征, 是由母源 15q11-q13 区域泛素蛋白连接酶 E3A(UBE3A)基因缺陷或其表达降低引起, 发病率为 1/12 000<sup>[2]</sup>。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.04.008

基金项目: 2021 年度广东省中医药局科研项目(20212024)

\* 通信作者: 王挺, E-mail: kevinwtwt@163.com, 13760839450

PWS 称低肌张力—智力障碍—性腺发育滞后综合征,是由于 15q11-q13 域父源性印记基因剂量改变引起的一种遗传性疾病,发病率为 1/15 000<sup>[3]</sup>。本实验室应用高分辨核型分析和染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA)技术对 1 例发育异常胎儿进行产前诊断,明确其为 15q11.2-q15.1 缺失,探讨 AS 和 PWS 遗传学特征,并为家庭下一胎的产前诊断提供重要的信息。

### 1 资料与方法

1.1 基本资料 孕妇 29 岁,停经 33<sup>+</sup>周,因超声提示胎儿双顶径及头围大于孕周,胎儿左肾位置异常,考虑盆腔异位肾,羊水过多,来广东省妇幼保健院医学遗传中心门诊进行遗传咨询。孕妇签署知情同意后,在 B 超引导下抽取脐静脉血进行脐血染色体核型分析与 CMA 检测。

#### 1.2 研究方法

1.2.1 高分辨 G 显带染色体分析 脐血接种培养约 50h 加入 100 $\mu$ l 阻断剂(胸腺嘧啶脱氧核苷)继续培养,培养约 66h 再加入 100 $\mu$ l 释放剂(2-脱氧胞嘧啶),使细胞周期达到同步化,收获前再加入高浓度的秋水仙素 100 $\mu$ l 作用 12min。常规收获后制片、G 显带、自动扫描仪扫片、核型分析。核型命名依据《人类遗传学国际命名体制 ISCN(2016)》。

1.2.2 CMA 检测本检测 采用 Affymetrix 公司的 Cytoscan 750K 芯片对拷贝数变异进行分析。实验过程包括:进行酶切、连接、PCR 扩增,产物纯化及片段化、标记及杂交,芯片洗涤后扫描。查询 OMIM、DGV、DECIPHER、ISCA 等数据库进行 CNV 分析<sup>[4]</sup>。

### 2 结果

2.1 脐血染色体 G 显带核型分析 脐血核型结果 46,XN,del(15)(q11.2q15.1)(图 1)。胎儿父母外周血染色体结果正常。提示胎儿 15q11.2-q15.1 区域缺失为新发突变。

2.2 脐血 CMA 分析 提示胎儿 15 号染色 15q11.2-q15.1 位置发生缺失,片段大小约 6.0Mb,检测出致病性拷贝数变异(copy number variants,CNVs)。该缺失范围内涉及 AS/PWS 区域和 15q13.3 缺失综合征区域(图 2)。胎儿父母 CMA 分析结果未见异常,提示胎儿 15q11.2-q15.1 区域缺失为新发突变。

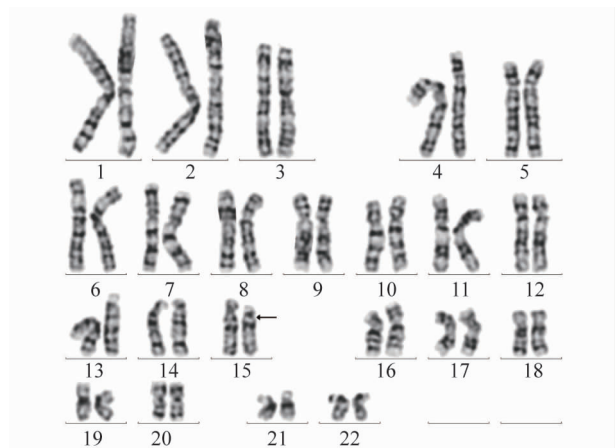


图 1 胎儿脐血染色体 G 显带核型(箭头示异常染色体)

### 3 讨论

AS 和 PWS 是 2 种临床上不同的疾病,分别是由母源和父源染色体区域 15q11-q13 中印记基因的表达缺失引起的。AS 是一种神经遗传性疾病,由染色体 15q11.2-q13 上的母体印迹基因 *UBE3A* 的

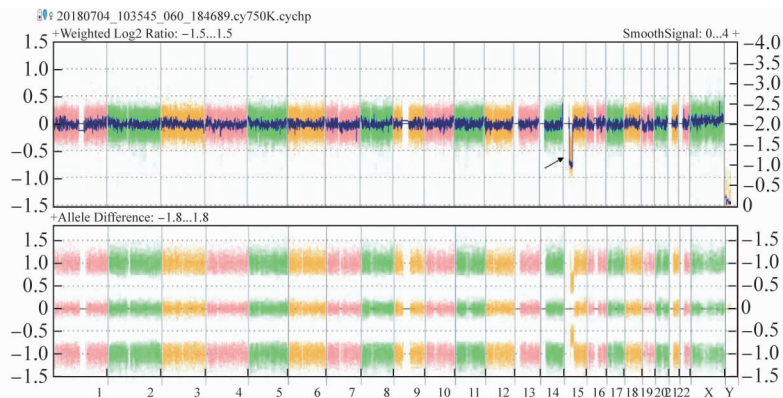


图 2 胎儿脐血染色体微阵列结果,箭头所示为缺失位置

表达缺失引起。AS的临床特征是严重的发育迟缓、言语障碍、共济失调、下颌前突和癫痫、愉快表情为特征的神经遗传性疾病。SNRPN、NDN、MAGEL2、MKRN3印记基因仅在父源等位基因上具有活性,当这些父源性基因功能缺陷将导致PWS<sup>[5]</sup>。PWS临床特征为新生儿期肌张力减退和进食困难、发育迟缓、性腺功能低下、身材矮小、智力障碍、手足异常和特征性的面部特征。有报道15q11.2-q14片段重复的患儿除了智力低下,癫痫性发作和多发性先天性异常外,还表现出明显的全身性色素沉着过度。皮肤色素沉着过度,特别是四肢、嘴唇及唇周区域,面部和躯干上有多个色素痣。而部分PWS患儿出现色素减退,与PWS印迹区域内编码酪氨酸酶的OCA2基因的表达状态关系密切<sup>[6]</sup>。

AS和PWS基因缺陷类型现已明确。AS主要缺陷类型包括:①单亲二体(uniparental disomy, UPD)新发母源性15q11-q13缺失,约占70%;②父源性约占2%~5%;③基因印记缺陷约占5%;④UBE3A基因点突变约占4%~20%。PWS基因缺陷类型包括:①父源性15q11-q13缺失,约占70%;②PWS母源性15q11-q13 UPD,约占25%;③基因印记缺陷约占5%;④染色体平衡易位约占1%<sup>[7]</sup>。UBE3A基因至少含有16个外显子在脑组织中特异性表达,UBE3A基因属母源性,其表达缺陷导致AS。由于AS15q11-q13上的UBE3A基因缺失或表达异常,颅内无编码泛素蛋白连接酶E3的UBE3A基因表达,因此AS患者黑质、纹状体、海马及小脑普肯耶细胞蛋白泛素化异常。

15q11.2微缺失断裂点在BP1和BP2之间,跨越5个基因(TUBGCP5、CYFIP1、NIPA2、NIPA1和WHAMML),前4个在神经元组织中广泛表达,其中TUBGCP5、NIPA1、NIPA2和CYFIP1的15q11.2缺失与精神分裂症和相关的精神病显著相关,因为CYFIP1与脆弱的X智力低下蛋白(FMRP)和Rho GTPase Rac1相互作用,后者参与调节轴突和树突的生长以及发育过程<sup>[8]</sup>。缺失型BP1-BP2的PWS患者与未缺失BP1-BP2的患者之间的表型差异主要表现为强迫行为,心理问题和智

力低下等特征<sup>[9]</sup>。15q11.2、15q13.3缺失是癫痫中最常见的CNVs,频率约为1.5%。携带15q13.3缺失的患者缺乏癫痫病与不同程度的智力障碍有关,通常不是特发性全身性癫痫病的典型症状<sup>[10]</sup>。另外也有发现胎儿超声检查中存在15q11.2(BP1-BP2)缺失的胎儿可能出现脑室肥大,小头畸形和胎儿宫内生长限制<sup>[11]</sup>。

本研究中胎儿仅是B超提示双顶径及头围大于孕周,盆腔异位肾,羊水过多,还没有呈现出PWS和AS典型临床症状,进行产前诊断运用细胞遗传学及分子细胞遗传学确诊为PWS和AS,说明PWS和AS存在不完全外显及存在表现度差异。随着基因检测技术的发展应用,85%~90%的AS患儿可以通过基因检测得以确诊,诊断方法主要有高分辨染色体核型分析、甲基化特异性PCR(methylation-specific PCR, MS-PCR)、CMA、甲基化特异性多重连接依赖式探针扩增等,提高了胎儿的检出率。我们采用高分辨染色体核型分析、CMA明确胎儿染色体15q11.2-q15.1为缺失型,其跨越区域比较大。片段大小为6.0Mb,涉及15q15.1片段缺失较少报道,15q13.3缺失综合征的特征有智力低下、发育迟缓等。胎儿15q11.2-q15.1缺失为新发,其再次生育患儿的风险约为1%<sup>[12]</sup>,再次怀孕建议进行产前诊断。

#### 参 考 文 献

- [1] 庄建龙,王元白,曾书红,等.一例15q11.2微重复患儿的临床及遗传学分析[J].中华医学遗传学杂志,2020(1):64-66.
- [2] MERTZ L, CHRISTENSEN R, VOGEL I, et al. Angelman syndrome in Denmark. Birth incidence, genetic findings, and age at diagnosis[J]. Am J Med Genet A, 2013, 161(9): 2197-2203.
- [3] MAHGOUB NA. Prader-Willi syndrome [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2007, 19(2):203.
- [4] 黄伟伟,胡蓉,杨曦,等.应用SNP array检测流产产物三倍体[J/CD].中国产前诊断杂志(电子版),2019,11(1):1-5.
- [5] NEUBERTG, VON AU K, DROSSEL K, et al. Angelman syndrome and severe infections in a patient with de novo 15q11.2-q13.1 deletion and maternally inherited 2q21.3 microdeletion[J]. Gene, 2013, 512(2):453-455.
- [6] AKAHOSHI K, FUKAI K, KATO A, et al. Duplication of

- 15q11. 2-q14, including the P gene, in a woman with generalized skin hyperpigmentation[J]. Am J Med Genet, 2001, 104(4):299-302.
- [ 7 ] OIGLANE-SHLIK E, TALVIK T, ZORDANIA R, et al. Prevalence of Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome in Estonian children: Sister syndromes not equally represented[J]. Am J Med Genet A, 2006, 140A(18):1936-1943.
- [ 8 ] ZHANG Y, ZHOU B, ZHANG X, et al. A 15q11. 2 microdeletion first identified in a pair of autistic monozygotic twins with regression[J]. Psychiatr Genet, 2015, 25(1):43-44.
- [ 9 ] VON DER LIPPE C, RUSTAD C, HEIMDAL K, et al. 15q11. 2 microdeletion-seven new patients with delayed development and/or behavioural problems [J]. Eur J Med Genet. , 2011, 54(3):357-360.
- [10] JÄHN JA, VON SPICZAK S, MUHLE H, et al. Iterative phenotyping of 15q11. 2, 15q13. 3 and 16p13. 11 microdeletion carriers in pediatric epilepsies [J]. Epilepsy Res, 2014, 108(1):109-116.
- [11] CHEN C P, CHANG S Y, WANG L K, et al. Prenatal diagnosis of a familial 15q11. 2 (BP1-BP2) microdeletion encompassing TUBGCP5, CYFIP1, NIPA2 and NIPA1 in a fetus with ventriculomegaly, microcephaly and intrauterine growth restriction on prenatal ultrasound [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(5):730-733.
- [12] 高铭,庞泓,史玉林,等. 一例 Prader-Willi/Angelman 综合征胎儿的遗传学诊断及无创产前检测[J]. 中华医学遗传学杂志,2019;543-546.

(收稿日期:2021-05-29)

编辑:宋文颖

· 视频导读 ·

## 宫内输血,不仅仅是技术……

周祎

(中山大学附属第一医院 胎儿医学中心,广东 广州 510080)

DOI: 10. 13470/j. cnki. cjpd. 2021. 04. 019



来自中山大学附属第一医院胎儿医学中心的周祎教授,通过一个简短的视频,引出“宫内输血,不仅仅是技术……”的分享主题。通过回顾胎儿宫内输血的历史,我们发现它是伴随着治疗胎儿和新生儿溶血性疾病而来,并且可将救治母体红细胞同种免疫引起的严重 HDFN 的成功率提高至 90% 以上。周祎教授以 RH 同种免疫为例,回答了诸多临床问题,如宫内输血治疗前需要哪些知识储备、母胎同种免疫的发生机制、胎儿宫内会有何表现以及如何

进行孕期监测等,建议通过检测母体抗体滴度、MCA-PSV 以及 B 超下胎儿是否有贫血相关表型,来制定个体化的监护方案。周教授还分享了诊断母胎同种免疫病的技术更迭,强调脐静脉穿刺的重要性,针对宫内输血的指征、术中需要注意的事项及术后并发症进行具体阐述,并再次强调临床诊疗思路的重要性。