

产前诊断 X 连锁脑积水综合征 1 例合并文献复习

赵贤哲¹ 黄苑铭¹ 王逾男² 王会敏¹ 嘉志雄^{3*}

(1. 广东省妇幼保健院 超声诊断科, 广东 广州 510010; 2. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 510010; 3. 广州市第一人民医院 神经外科, 广东 广州 510180)

【中图分类号】 R715.5 【文献标识码】 B

人类脑积水大约有 40% 被认为由基因突变引起^[1]。作为目前唯一明确的单基因所致的脑积水, X 连锁脑积水综合征占先天性脑积水的 5% ~ 15%^[2]。其临床表现为: 男性患儿(胎儿)、脑积水、胼胝体发育不良、精神发育迟滞、拇指内收、痉挛性截瘫等。目前尚无有效根治方法, 对患儿家庭及社会造成严重负担。但作为其主要就诊原因的胎儿脑室扩张通常开始于妊娠 20 周后或孕晚期, 也可能发生于产后甚至不发生^[3], 其最具有特征性的体征拇指内收在胎儿期较难观察, 产前诊断常用的染色体核型分析和微阵列技术可能造成漏诊, 故该疾病的产前诊断不易。目前国内外相关报告较少。本研究报告的 1 例病例, 通过产前超声筛查其特征性体征, 结合遗传病基因检测等方法产前诊断为 X 连锁脑积水综合征。根据此病例的产前超声表现及遗传学检测方法, 结合相关文献进行产前诊断探讨, 旨在提高该疾病的产前诊断率。

1 资料和方法

1.1 病例资料 孕妇 37 岁, 孕 4 产 1, 因“停经 20⁺ 周, 外院超声发现胎儿双侧脑室扩张”转诊至广东省妇幼保健院。在本院复查超声示胎儿双侧脑室扩张(左侧侧脑室宽 13.4mm, 右侧侧脑室宽 14.2mm)。夫妻双方既往体健, 非近亲。孕妇于 2013 年及 2014

年分别因孕中后期发现“胎儿脑积水”引产, 引产胎儿均为男性, 均未行遗传学相关检查。2017 年剖宫产一男孩, 体健。行羊水穿刺进行胎儿染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA), 结果示未发现明显异常。

孕 24⁺ 周孕妇复查超声, 示胎儿脑积水(左侧侧脑室宽 24mm, 右侧侧脑室宽 24mm), 透明隔腔显示不清(胼胝体发育不良未排), 双手拇指内收姿势。在中国知网数据库、维普数据库、万方数据库和在线人类孟德尔遗传数据库及 PubMed 进行文献检索, 为明确病因行医学外显子检测。

1.2 超声仪器和方法 应用 Voluson E8/E10 型(GE Kretz, 美国)彩色多普勒超声诊断仪, 经腹部探头, 频率 4~8 MHz。由具有产前超声诊断资格的高年资医师参照中国医师协会超声医师分会《产前超声检查指南(2012)》系统超声检查标准, 对胎儿进行检查, 测量胎儿侧脑室宽度、颅脑发育情况及是否合并其他畸形。图像存储至工作站中以供后期分析。

1.3 样本采集方法 夫妻双方进行产前咨询并提供书面知情同意书。孕妇在腹部超声引导下经羊膜腔穿刺术抽取羊水 30ml。采集夫妻双方外周血, 用乙二胺四乙酸二钾抗凝, 进行医学外显子检测。

1.4 DNA 提取 采用血液基因组 DNA 提取试剂盒(厦门致善生物科技股份有限公司)提取夫妻双方外周血 DNA。培养过的羊水样本采用 Qiagen DNA MINI Kit 50 试剂盒进行 DNA 提取, 提取的

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.01.012

* 通信作者: 嘉志雄, Email: tongjixueziyuan@163.com

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.18338); 广州市卫生健康科技项目西医类一般引导项目(20181A010014)

全基因组 DNA 均使用 nanodrop2000 (Thermo, 美国)检测,外周血 DNA 大于 80 ng/ μ l,羊水 DNA 大于 100 ng/ μ l, A260/A280 在 (1.8~2.0) 之间,于 -20 $^{\circ}$ C 中保存备用。

1.5 羊水样本母体污染鉴定 采用荧光 PCR-毛细管电泳法同时检测胎儿和母亲 11 个微卫星多态标记位点,防止因母源污染而引起误诊。

1.6 胎儿染色体微阵列分析(CMA) 对抽取的 10 ml 羊水使用基因组 DNA 提取试剂盒提取 gDNA,经过 Cytoscan 750K 芯片 (Affymetrix, 美国)检测(包括 gDNA 消化、连接、PCR 扩增、DNA 片段化、生物素标记、芯片杂交、芯片洗涤染色和扫描等),结合 Chromosome Analysis Suite (ChAS) 3.2 分析软件和国际常用的公共数据库 (DECIPHER、OMIM、ClinGen、PubMed、UCSC、DGV) 评估染色体是否存在非整倍体异常、整倍体异常、微缺失/微重复异常、杂合性缺失异常等。

1.7 医学外显子组序列分析 将提取的孕妇及丈夫外周血全基因组 DNA 及羊水 DNA 各 100 μ l,与人类疾病相关的 4000 个已知基因编码外显子区域及侧翼区的序列分析。测序后获得的原始数据通过使用 BWA 软件进行序列比对,采用 GATK 和 VarScan 软件对变异进行识别,包括单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)、插入与缺失等进行检测、注释和统计分析。利用 Annovar 软件从外部数据库进行变异位点注释,以评估给定的序列变异的影响。根据数据分析结果,参考 CHPO 数据库找出可能的致病突变。

2 结果

2.1 产前超声检查结果 孕 20⁺周时的产前超声结果显示:胎儿双侧脑室扩张(左侧侧脑室宽 13.4mm,右侧侧脑室宽 14.2mm)。

孕 24⁺周时的产前超声结果显示:胎儿脑积水(左侧侧脑室宽 24mm,右侧侧脑室宽 24mm)(图 1),透明隔腔显示不清(胼胝体发育不良未排)(图 2),双手拇指内收姿势(图 3)。

2.2 胎儿染色体微阵列分析(CMA)结果 结果显示未发现明显异常。

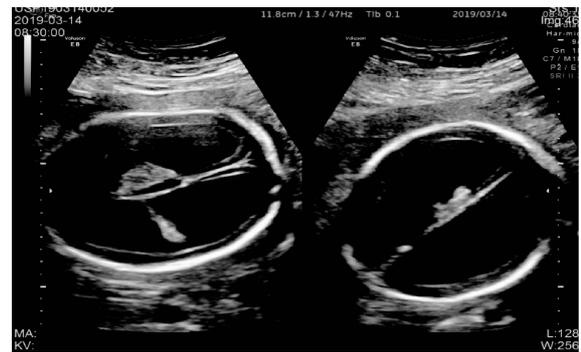


图 1 胎儿脑积水



图 2 透明隔腔显示不清(胼胝体发育不良未排)

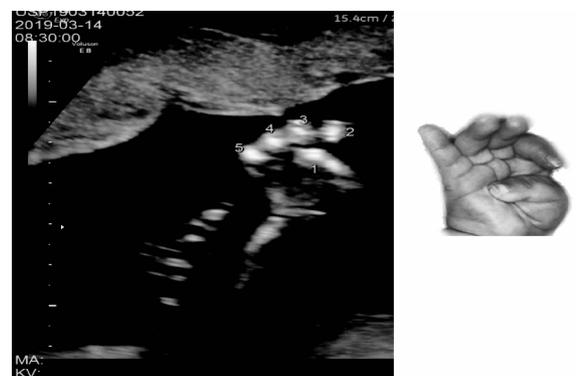


图 3 双手拇指内收姿势

2.3 医学外显子组序列分析结果 该孕妇为 L1CAM 基因 (NM_000425) c. 176C>T (p. A59V) 杂合,其丈夫在检测范围内未检测到明确致病突变,胎儿为 L1CAM 基因 (NM_000425) c. 176C>T (p. A59V) 半合子。证实该胎儿为获得致病突变的男性胎儿。

3 讨论

3.1 X 连锁脑积水综合征的基因定位 Shaheen^[4]

等发现胎儿脑积水与 *L1CAM* 基因、*AP1S2* 基因、*CCDC88C* 基因及 *MPDZ* 基因相关,其中 *L1CAM* 基因和 *AP1S2* 基因变异可引起 X 连锁隐性遗传的先天性脑积水,*CCDC88C* 基因和 *MPDZ* 基因变异则引起常染色体隐性遗传疾病。结合该病例临床特点及家系遗传方式,符合 *L1CAM* 基因变异所致的 X 连锁脑积水综合征。

L1CAM 基因定位于 Xq28 区,由 29 个外显子组成,cDNA 全长 3774bp,翻译 1257 个氨基酸的 *L1CAM* 蛋白,编码一种具有促进神经组织正常发育和再生过程功能的神经粘附蛋白。1992 年 Rosenthal 等^[1]发现 *L1CAM* 基因的突变是 X-连锁脑积水综合征发病的分子遗传学基础。

3.2 X 连锁脑积水综合征的遗传学特点 X-连锁脑积水综合征表现为 X 连锁隐性遗传。家族内女性杂合子没有临床症状和体征,但携带 *L1CAM* 基因突变的孕妇其男性胎儿患病的风险高达 50%^[5]。男性患者脑积水症状的严重程度变异性大,轻者只表现轻度的脑积水,重者则死于产前或围产期^[6]。胎儿疑似 X-连锁脑积水综合征的孕妇,可检测 *L1CAM* 基因明确诊断。存在 X-连锁脑积水综合征患者的家族中,女性成员可检测 *L1CAM* 基因以明确是否为异常基因携带者。携带异常基因的女性,在生育时需要严密监测胎儿性别及发育情况。

3.3 X 连锁脑积水综合征的临床表现 作为目前唯一明确的单基因所致的脑积水,X 连锁脑积水综合征是遗传性脑积水常见的类型,发病率为男性活婴的 1/30 000^[1],属于 X 连锁隐性遗传性脑病的一种。X 连锁隐性遗传性脑病是一组高度关联的神经系统综合征,其包含 4 种临床类型:①X 连锁脑积水/HSAS 综合征;②MASA 综合征;③X 连锁隐性痉挛性截瘫 1 型和④X 连锁胼胝体发育不全症。

X 连锁脑积水综合征因其临床表现又称为 CRASH 综合征,包括:胼胝体发育不良(colossal agenesis)、精神发育迟滞(mental retardation)、拇指内收(adducted thumbs)、痉挛性截瘫(spastic paraplegia)、脑积水(hydrocephalus)。脑积水是 CRASH 综合征的主要就诊原因,通常表现为导水管狭窄所致的梗阻性脑积水。CT、MRI 可见幕上脑

室严重扩张、导水管狭窄而第四脑室形态正常。CRASH 综合征所致的脑积水可在孕期即可通过彩超发现。拇指内收是 CRASH 综合征最具有特征性的体征。拇指内收呈对称性,表现为拇指处于内收位,握拳时拇指在下,其他四指在上;拇指不能恢复到正常外展位,而其他四指均能正常伸直。正常婴儿因存在握持反射,也常常出现双拳紧握,但握拳时拇指可以位于其他四指之上,而且可以正常外展。这种表现是由于拇长伸肌和拇短伸肌发育不全所致。胼胝体发育不良是儿童常见的神经系统畸形之一。单纯胼胝体发育不良并不造成严重的神经功能障碍,但是胼胝体发育不良常常作为先天畸形的表现之一出现。精神发育迟滞和痉挛性截瘫是神经功能发育障碍的临床表现,在严重的脑积水及很多神经系统疾病中均可出现。CRASH 综合征所致精神发育迟滞和痉挛性截瘫一方面是因为脑积水压迫脑组织、造成脑发育障碍,另一方面也是因为先天基因缺陷影响神经系统正常发育。因此,严重的 CRASH 综合征即使进行脑室腹腔分流手术缓解脑积水,最终神经功能仍然可能处于比较低下的水平。故产前及时诊断对患者及家庭优生优育有重要意义。

3.4 本病例特点及经验总结 孕妇孕 4 产 1,于 2013 年及 2014 年分别因孕中后期发现“胎儿脑积水”引产,引产胎儿均为男性,2017 年剖宫产一男孩,体健。因“停经 20⁺周,外院超声发现胎儿双侧脑室扩张”转诊至我院,我院超声仅观察到胎儿侧脑室增宽。总结经验,该疾病较少见,对其认识较少,而胎儿双手姿势较难观察,也不在《产前超声检查指南(2012)》范畴,故忽略了观察双手姿势,仅观察到胎儿侧脑室增宽,故建议孕妇行羊水穿刺进行胎儿染色体微阵列分析,结果示未发现明显异常。

孕 24⁺周孕妇复查超声,示胎儿脑积水(左侧侧脑室宽 24mm,右侧侧脑室宽 24mm),透明隔腔显示不清(胼胝体发育不良未排)。在中国知网数据库、维普数据库、万方数据库和在线人类孟德尔遗传数据库及 PubMed 进行文献检索,结合其不良孕产史,重点观察胎儿双手拇指内收姿势,怀疑其为 X 连锁脑积水综合征。为明确病因行医学外显子检测,结果示该孕妇为 *L1CAM* 基因(NM_000425)

c.176C>T(p. A59V)杂合,其丈夫在检测范围内未检测到明确致病突变,胎儿为 L1CAM 基因(NM_000425)c.176C>T(p. A59V)半合子。

目前报道的 L1CAM 基因突变种类多达 200 种,突变分布在不同的外显子中^[7]。在 L1CAM 数据库(<http://www.l1cammutationdatabase.info>) 200 多种突变中, L1CAM 基因(NM_000425) c.176C>T(p. A59V)杂合意义不明,变异位点与疾病关系尚未明确。但 L1CAM 神经元 mRNA(NM_000425.3)编码整个异构体,包括 exon 2 和 exon 27。L1CAM 基因突变与先天性中脑导水管狭窄引起的脑积水(OMIM ID:307000,疾病中文名称来源于 CHPO 数据库)相关,呈 X 连锁隐性遗传。该孕妇反复男性胎儿脑积水,并生育一正常男性婴儿,符合该疾病特点。因此,孕妇超声筛查如发现脑积水的男性胎儿,应关注胎儿脑部结构及拇指是否内收,对有两种超声表现的胎儿,应该行相关基因检测。

综上所述,虽然 X 连锁脑积水综合征发病率低,但随着产前遗传学检测方法的发展,国内的相关报道也日益增多^[8-9]。加强对该疾病的认识,提高其产前诊断率,不但能提高优生优育,还能对携带者的再次妊娠有重要指导意义。

参 考 文 献

[1] ROSENTHAL A, JOUET M, KENWRICK S. Aberrant splicing of neural cell adhesion molecule L1 mRNA in a family with X-linked hydrocephalus[J]. Nat genet, 1992, 2(2): 107-112.

- [2] ZHANG J, WILLIAMS MA, RIGAMONTI D. Genetics of human hydrocephalus[J]. J neurol, 2006, 253(10): 1255-1266.
- [3] SERIKAWA T, NISHIYAMA K, TOHYAMA J, et al. Prenatal molecular diagnosis of X-linked hydrocephalus via a silent C924T mutation in the L1CAM gene[J]. Congenit Anom, 2014, 54(4): 243-245.
- [4] SHAHEEN R, SEBAI MA, PATEL N, et al. The genetic landscape of familial congenital hydrocephalus [J]. Ann Neurol. 2017. 81(6): 890-897.
- [5] YAMASAKI M, NONAKA M, SUZUMORI N, et al. Prenatal molecular diagnosis of a severe type of L1 syndrome (X-linked hydrocephalus)[J]. J Neurosurg Pediatr, 2011, 8(4): 411-416.
- [6] ADLE-BIASSETTE H, SAUGIER-VEBER P, FALLET-BIANCO C, et al. Neuropathological review of 138 cases genetically tested for X-linked hydrocephalus: evidence for closely related clinical entities of unknown molecular bases [J]. Acta Neuroscience, 2013, 126(3): 427-442.
- [7] VOS YJ, HOFSTRA RM. An updated and upgraded L1CAM mutation database[J]. Hum Mutat, 2010, 31(1): E1102-E1109.
- [8] 吴琦嫦, 孙丽, 许亚松, 等. L1CAM 基因检测诊断胎儿 X 连锁脑积水综合征一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(9): 897-900.
- [9] 胡爽, 王莉, 刘宁, 等. 一个 X 连锁隐性遗传性脑积水家系 L1CAM 基因的突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(5): 465-467.

(收稿日期: 2022-04-05)

编辑: 刘邓浩