

1 例侧脑室增宽伴胎儿生长受限 Miller-Dieker 综合征的产前遗传咨询

廖义鸿¹ 黄熙琳¹ 高慧² 郭辉² 黄绍庭³ 彭全洲⁴ 朱进⁵ 胡芷洋^{1*}

1. 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院) 产科, 广东深圳 518020; 2. 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院) 法医物证, 广东深圳 518020; 3. 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院) 超声科, 广东深圳 518020; 4. 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院) 病理科, 广东深圳 518020; 5. 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院) 放射科, 广东深圳 518020

【摘要】 目的 对曾分娩一胎低出生体重儿、第二胎出现侧脑室增宽伴进行性胎儿生长受限、对遗传病认知不足的夫妇进行遗传咨询, 分析其遗传咨询经过。**方法** 收集病史以及影像学资料, 对第二胎行羊膜腔穿刺取羊水进行核型分析和染色体微阵列分析(CMA), 用多重连接探针扩增技术(MLPA)验证两胎的微缺失情况。**结果** 第一胎除身高体重低于同龄人外, 智力运动语言等均发育正常。第二胎孕 21 周及 25 周超声均提示胎儿侧脑室增宽, 孕妇拒绝产前诊断, 28 周超声提示胎儿脑沟发育明显落后伴进行性生长受限, 孕妇接受羊膜腔穿刺。羊水 CMA 结果提示 17p13. 3p13. 2 存在大小为 3. 51Mb 的微缺失片段, 完全覆盖 Miller-Dieker 综合征(Miller-Dieker syndrome, MDS)所在区域。夫妇认为二胎与第一胎类似, 要求继续妊娠。为了帮助夫妇理解两胎遗传学上的差别, 孕 33 周采用 MLPA 检测两胎样本, 仅第二胎存在该缺失; 孕 35 周胎儿头颅 MRI 证实胎儿脑沟回发育严重落后。夫妇决定终止妊娠, 于 36 周引产一女婴, 重 1850g, 口腔内 7 个出生牙, 大脑外侧裂浅, 右足重叠趾。**结论** 除了侧脑室增宽和大脑无脑回畸形, 生长受限以及出生牙也可能是 MDS 表型; 对于认知能力欠佳群体进行多角度遗传咨询和持续随访有助于增加理解, 尽可能避免出生缺陷。

【关键词】 胎儿生长受限; Miller-Dieker 综合征; 遗传咨询; 出生牙

【中图分类号】 R715. 5 **【文献标识码】** B

产前诊断是预防出生缺陷的重要手段, 而遗传咨询专业性极强, 医患沟通决定了咨询质量。Miller-Dieker 综合征(Miller-Dieker syndrome, MDS)是由于 17 号染色体 P13. 3 片段缺失或者变异引起的一种罕见且严重的染色体微缺失综合征, 该片段为单倍剂量敏感区域, 包含单倍剂量敏感基因如 *PAFAH1B1*、*YWHAE* 等基因, MDS 发病率为 1/13000~1/20000, 80% 为新发变异, 外显率 100%, 临床症状严重程度与缺失片段大小及累及的

基因有关^[1]。临床以无脑回和(或)巨脑回、脑室扩大、胼胝体发育不良、心脏畸形、严重智力低下为特征, 预后较差^[1]。本例 MDS 以侧脑室增宽为首发症状, 除了无脑回畸形外, 还有胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、出生牙等临床表型, 出生牙在既往 MDS 的表型中尚未被报道。MDS 预后不良, 而本例夫妇认知能力有限, 从明确诊断到终止妊娠经历近两月。通过报道该病例诊治经过, 为临床上类似遗传咨询提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 孕妇 35 岁, 身高 146cm, 孕前体重

42kg,28周时体重45kg,无业;丈夫37岁,身高172cm,保安,夫妇均为少数民族,小学文化,非近亲,否认先天性疾病家族史,既往体健,否认不良药物接触史。孕2产1,第一胎2022年孕35周因“异常胎监”剖宫产分娩,出生体重1200g,1.5岁时体重9kg,语言、运动及情感发育均正常。本次妊娠自然受孕,预产期2024年2月18日,未行早期唐氏筛查,中期血清学筛查AFP3.09MoM。孕21⁺周行四维彩超胎儿腹围161mm(−0.6SD),估计胎儿体重(estimate fetal weight, EFW)374g(−1.71SD, 4.3百分位),达到FGR诊断标准(参考2008年中国胎儿生物学测量标准)^[2],且胎儿双侧侧脑室稍宽(左侧10.2mm,右侧10.5mm),脊髓圆锥位置偏低(L4水平),羊水过多,建议介入产前诊断,患者及家属拒绝产前诊断。动态复查彩超,孕25⁺周复查彩超胎儿腹围193mm(−0.99SD),EFW 624g(−2.1SD,1.8百分位),透明隔腔稍窄,达到重度

FGR标准,再次建议介入产前诊断,仍拒绝。孕28⁺周复查彩超胎儿腹围211mm(−2.05SD),EFW 879g(−2.85SD,0.2百分位)。胎儿生长趋势进行性减慢(见图1),同时发现胎儿大脑外侧裂平台较浅,顶枕沟浅,距状沟显示不清,中央沟、前后沟均未显示。孕妇同意羊膜腔穿刺术,无菌条件下抽取羊水50mL,进行G显带核型分析、定量荧光PCR(quantitative fluorescent PCR, qFPCR)、染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)。为了帮助夫妇理解两胎遗传学上的差别,孕33周采用较经济的多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)检测第一胎幼儿的外周血及此胎羊水,孕35周行胎儿头颅MRI检查。本研究经深圳市人民医院伦理委员会批准(伦理批号LL-KY-2025029-01),诊疗过程孕妇及其丈夫签署了知情同意书。

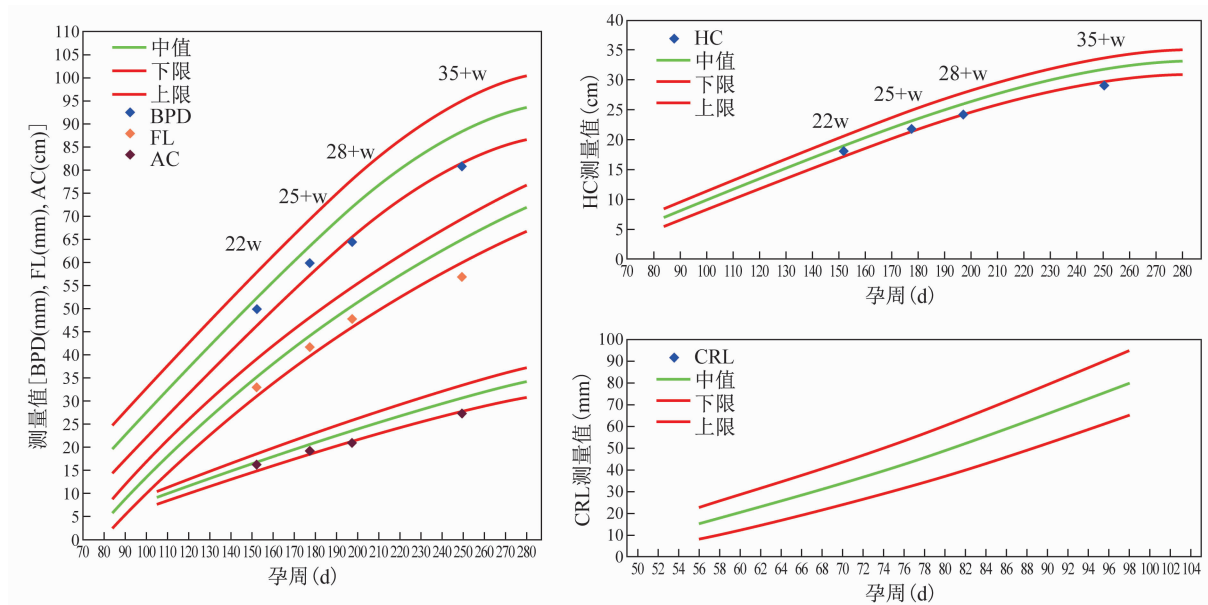


图1 第二胎生长曲线图 可见胎儿生长趋势进行性减慢

注:BPD 双顶径;FL 股骨长;AC 腹围;HC 头围;CRL 顶臀径(参考曲线^[2]来自2008 香港中文大学)。

1.2 方法

1.2.1 羊膜腔穿刺 在无菌条件、超声定位下进行羊膜腔穿刺,抽取羊水50 ml置于5支无菌离心管中,20 ml用于常规染色体核型分析,10 ml用于qF-PCR排除母血污染,20 ml用于CMA检测及

MLPA检测。

1.2.2 G显带染色核型分析 2管10 ml羊水经离心与去除上清液后,每管留下约1 ml的细胞悬液,分别接种于2个细胞培养瓶中,置37℃二氧化碳培养箱中培养7~10天后每天观察细胞生长情

况,当克隆团占瓶底 70%左右即可收获,常规制片、消化、染色,最后使用莱卡染色体全自动扫描仪(GSL120)进行扫片、分析。计数到 25 个分裂象,核型分析 5 个。

1.2.3 CMA 检测 应用德国 Qiagen 公司生产的 QIA amp DNA blood minikit 试剂盒提取 DNA,取适量 DNA 用紫外分光光度计进行定量和纯度检测,留储备用。采用 qFPCR 进行母血污染检测,确定无母血污染。采用美国 Affymetrix 公司生产的 CytoScan 750k 芯片进行全基因组拷贝数目变异(copy number variants,CNVs)的检测。按照厂家提供的标准操作规程进行,采用 ChAS 3.0 软件分析芯片数据,≥100kb 的分辨率用于分析基因组 CNVs(参考基因组版本 GRCh38)。

1.2.4 MLPA 技术 对第一胎幼儿外周血以及第

二胎羊水,采用较经济且覆盖该片段的 MLPA 技术进行验证。DNA 提取方法同上,采用荷兰 MRC-Holland 公司生产的 P245 微缺失综合征检测试剂盒,该试剂盒在 17p13.3 位置有 *PAFAH1B1* 基因的两个检测探针位点,按照厂家提供的标准操作规程进行检测。

2 结果

2.1 核型分析 羊水核型分析未见异常,为 46,XX。

2.2 CMA 检测 羊水 CMA 结果回报 17p13.3p13.2 区域缺失[17p13.3p13.2(150733-3659391) × 1],片段长度为 3.51Mb,该缺失片段包括 61 个蛋白编码基因,基本涵盖 Miller-Dieker 综合征 MDS 所在区域(chr17:1-2588909),为致病性变异(见图 2)。

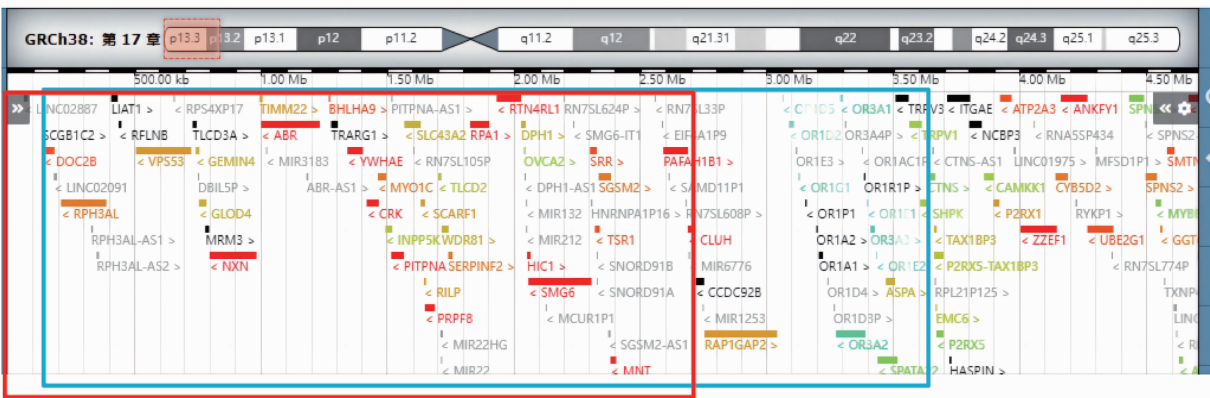


图 2 二胎羊水 CMA 检测染色体缺失示意图

注:红色框表示 MDS 缺失所在区域,蓝色框表示本病例胎儿染色体缺失所在区域。

2.3 MLPA 技术 MLPA 技术检测出二胎羊水 17p13.3 杂合缺失,而第一胎幼儿外周血则未见该异常。

2.4 头颅 MRI 结果胎儿孕 35 周胎儿头颅 MRI 大脑半球表面光滑,无脑回,双侧脑室增宽(见图 3)。

2.5 妊娠结局 结果回报后,由我们产前诊断中心牵头,组织了一个由产前诊断、法医物证遗传实验室、超声科、放射科组成的多学科会诊,讨论了胎儿的临床表型及预后。夫妇选择终止妊娠,于孕 36 周引产一女胎,身长 46cm,体重 1850g,头围 28cm,唇缘朱红色,上下牙龈均可见出生牙,共计 7 个;右足第四脚趾重叠(见图 4)。体重和头围均低于我国 36

周新生儿女婴标准的第 3 百分位数,符合 FGR 诊断标准^[3]。整个诊疗过程中,我们严格践行遗传咨询医学伦理原则,引产后也对该夫妇进行了心理疏导。

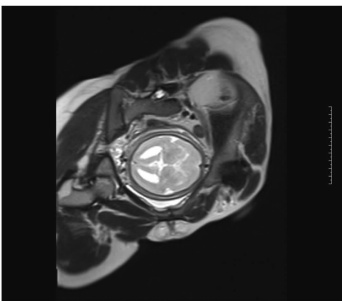


图 3 二胎 35 周头颅 MR 横断面,显示胎儿大脑半球表面光滑,无脑回畸形,双侧脑室增宽



图 4 胎儿引产后外观。A:唇薄,唇色朱红,可见出生牙;
B:右足第四脚趾重叠

3 讨论

3.1 MDS 及其表型 MDS 是由于 17 号染色体 P13.3 片段(chr17:1-2588909)缺失或者变异引起的一种罕见的染色体微缺失综合征,1991 年由 Saltzman 等^[4]首次报道,他所报道两例 MDS 胎儿均

存在羊水过多和无脑回畸形。此后陆续有 MDS 病例报道,其临床表型主要有:①神经系统发育异常,以无脑回畸形、大脑皮质光滑、无沟回,皮质增厚、皮质神经元排列紊乱为特点,还可能出现侧脑室增宽、胼胝体发育不良等,临床上出现智力低下、癫痫发作、肢体运动障碍等症状^[5]。②面部畸形,表现为前额突出、短鼻、鼻孔朝前,耳位低、唇缘薄、朱红唇色、小下颌等^[6]。③心脏方面异常,如法洛四联症、室间隔缺损等。我们以“Miller-Dieker 综合征”、“Miller-Dieker syndrome”为检索词,在中国知网、万方数据库以及 PubMed 数据库中检索 MDS 临床病例报道,选取行产前诊断且临床资料完整的文献进行汇总,见表 1。

表 1 MDS 临床病例汇总

病例	临床表现	核型	CMA/SNP 结果	片段大小(Mb)	变异来源
1 ^[7]	室间隔缺损	46,XY r(17)(p13q25)	17p13.3p13.2(525-5768789)×1, 5.7 17p13.2q25.3(5768958-80004050)×3~4	74.2	新发
2 ^[7]	NIPT 结果微缺失	46,XX	17p13.3p13.2(525-4669796)×1	4.6	新发
3 ^[7]	发育迟缓、无脑回	未做	17p13.3(525-2603970)×1	2.6	新发
4 ^[8]	肺动脉狭窄、主动脉骑跨、室间隔缺损、轻度脑积水	46,XY	17p13.3(83035-2567405)×1	2.484	新发
5 ^[8]	羊水过多	46,XY	17p13.3p13.2(83035-3377560)×1	3.295	新发
6 ^[9]	侧脑室增宽,脑沟回少,脊髓圆锥位置偏低	46,XN	17p13.3p13.2(526-4388381)×1	4.3	新发
7	本例侧脑室增宽,胎儿生长受限,脑沟回少,出生牙	46,XX	17p13.3p13.2(150733-3659391)×1	3.51	未做

DECIPHER 数据库中,MDS 涉及 3 个最重要的基因,即 *PAFAH1B1*、*YWHAE* 和 *CRK*。MDS 临床表型取决于缺失片段的大小及累及的基因。其中 *PAFAH1B1* 基因与 MDS 神经系统表型密切相关,它参与了神经元移行和神经元轴突生长,参与大脑发育。该基因属于单倍剂量敏感基因,杂合缺失或变异导致的基因功能缺失均可导致大脑神经元无法正常发育,引起大脑皮质表面光滑,无沟回,或脑回数目减少,脑白质减少。*YWHAE* 基因具有与 *PAFAH1B1* 基因协同功能,若 *PAFAH1B1* 及 *YWHAE* 基因同时缺失,症状会更严重^[10]。本例胎儿 17p13.3p13.2(150733-3659391)区域缺失,涵盖了 MDS 的 *PAFAH1B1*、*YWHAE* 基因,故在临床表型上,彩超及头颅 MRI 均存在典型的侧脑室增宽、大脑皮质表面光滑,无脑沟回。

CRK 基因是 MDS 的重要基因,在细胞增殖、

分化、迁移和轴突生长中起作用,是胎儿生长受限的典型候选基因,也在颅面部发育中发挥重要作用^[11,12]。Ostergaard^[11]报道了一例男性患儿 17p13.3 微缺失,只涉及 *CRK* 基因,但不涉及 *YWHAE* 和 *PAFAH1B1* 基因,其表现为智力低下、生长受限、面部畸形、斜指和并指。Annalisa^[13]报道两例 17p13.3 微缺失患者,其体内的 *CRK* mRNA 及蛋白表达均较正常对照明显降低,均表现为宫内及出生后生长发育迟缓。而当 17p13.3 片段微缺失不累及 *CRK* 基因时,患者可以生长正常^[14]。本病例胎儿 17p13.3p13.2 区域缺失片段覆盖了 *CRK* 基因,引产胎儿表型除了 FGR 外,还有颜面部异常(唇缘朱红色)及右足第四脚趾重叠等,与文献相符。

值得强调的是,我们发现了引产胎儿上颌及下颌共隆起 7 个出生牙,均无牙根,该表型既往未曾报道。据文献报道,出生牙在正常新生儿中发生率

1/2000 到 1/3500,大多仅 1~2 颗,通常比正常的乳牙更小,并伴有牙根发育不良甚至缺失^[15]。关于出生牙的原因尚不明确,有学者提出假说,感染(先天性梅毒)、生殖区成骨细胞活动、内分泌紊乱以及先天性综合征如 Ellis-van-Creveld 综合征、颅面发育障碍和肾上腺生殖器综合征^[16]等可引起。本例胎儿出生牙形成原因不明,由于 *CRK* 基因调节面部发育,我们推测可能与 *CRK* 基因缺失有关。本例夫妇由于经济原因,未行全外显子测序,也不排除存在其他基因变异所致。

3.2 FGR 的遗传咨询 本例夫妇从胎儿确诊 MDS 到最终决定引产间隔约 2 月。这与该夫妇较低的文化水平、对疾病认知不足有关,误认为第二胎的生长受限与第一胎类似。文献报道,有 FGR 病史的家庭再发 FGR 的概率会升高至 20%,远高于无 FGR 分娩史的 4%^[17]。然而,FGR 发病原因复杂多样,包括母体疾病、母体营养、药物滥用、多胎妊娠、传染病、遗传因素和胎盘脐带异常等^[18-20]。本例孕妇孕前体重低,孕期体重增长少,存在导致 FGR 的母体因素,但遗传因素与预后直接相关,需要首先排除。文献报道,在孤立性 FGR 胎儿中,有 3.9% 的病例检测到染色体核型异常,进一步行 CMA 检测,还可检测到额外 4.2% 有显著临床意义的微缺失或微重复^[21]。若 FGR 合并结构畸形,染色体异常发生率高达 28.5%,且合并畸形系统越多,染色体异常风险越高,当合并双系统或多系统畸形时,染色体异常发生率超过 50%,行单核苷酸多态性阵列(SNP 阵列)分析,能增加 7.7% 拷贝数变异检出率^[22]。因此,FGR 不仅是高危产科管理重点,也是介入性产前诊断的指征。FGR 的发病原因复杂多样,即使同一对夫妻每次妊娠发生 FGR 的原因都可能不一致,当发生 FGR,特别是合并结构异常时,建议首先需排除遗传方面原因。

本例最终能避免缺陷儿出生主要与遗传咨询团队不懈努力有关。当第二胎出现侧脑室增宽而孕妇拒绝产前诊断时,团队给予定期随访。当发现 FGR 且合并脑沟回发育迟缓、胼胝体发育不良时,反复劝说进行产前诊断,夫妇最终同意产前诊断。当羊水穿刺结果提示胎儿 MDS 时,夫妇未能有效理解。

团队为了让其意识到两胎的不一样,用更经济的 MLPA 方法对两胎进行该片段的验证,说明了两胎的不同,最终帮助夫妇避免了严重缺陷儿的出生。引产后对夫妇进行心理疏导,避免心理创伤。对于高度怀疑异常病例,定期随访,多角度进行有效沟通是避免出生缺陷的重要环节。该例遗传咨询体现了咨询的高度个体化。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] BLAZEJEWSKI SM, BENNISON SA, SMITH TH, et al. Neurodevelopmental genetic diseases associated with microdeletions and microduplications of chromosome 17p13.3 [J]. *Front Genet*, 2018, 9:1-18.
- [2] LEUNG TN, PANG MW, DALJIT S S, et al. Fetal biometry in ethnic Chinese biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference and femur length [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31(3):321-327.
- [3] 中华人民共和国卫生行业标准. WS/T800-2022 不同胎龄新生儿出生时生长评价标准[S]. 北京:中国标准出版社, 2022.
- [4] SALTZMAN DH, KRAUSS CM, GOLDMAN JM, et al. Prenatal diagnosis of lissencephaly[J]. *Prenat Diagn*, 1991, 11:139-143.
- [5] AN Y, WU Q, ZHANG L, et al. Detection of submicroscopic chromosomal aberrations by array-based comparative genomic hybridization in fetuses with congenital heart disease [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 43: 404-412.
- [6] DOBYNS WB, CURRY CJ, HOYME HE, et al. Clinical and molecular diagnosis of Miller Dieker syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 1991, 48(3):584-594.
- [7] LIANG B, YU D H, ZHAO W T, et al. Clinical findings and genetic analysis of patients with copy number variants involving 17p13.3 using a single nucleotide polymorphism array: a single-center experience [J]. *BMC Medical Genomics*, 2022, 15(1):268.
- [8] 林少宾, 罗艳敏, 吴坚柱, 等. 两例 Miller-Dieker 综合征胎儿的产前遗传学咨询[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(1):89-92.
- [9] 李燕青, 傅婉玉, 吴青霞, 等. 17p13.3p13.2 微缺失胎儿一例并文献复习[J]. *国际生殖健康*, 2022, 41(5):389-392.
- [10] TOYO-OKA K, SHIONOYA A, GAMBELLO MJ, et al. 14-3-3epsilon is important for neuronal migration by binding to NUDEL: a molecular explanation for Miller-Dieker

- syndrome [J]. Nat Genet, 2003, 34(3):274-285.
- [11] OSTERGAARD JR, GRAAKJAER J, BRANDT C, et al. Further delineation of 17p13.3 microdeletion involving CRK; the effect of growth hormone treatment [J]. Eur J Med Genet, 2012, 55(1):22-26.
- [12] ROMANO C, FERRANTI S, MENCARELLI MA, et al. 17p13.3 microdeletion including YWHAE and CRK genes; towards a clinical characterization [J]. Neurol Sci, 2020, 41(8):2259-2262.
- [13] DEODATI A, INZAGHI E, GERMANI D, et al. Crk haploinsufficiency is associated with intrauterine growth retardation and severe postnatal growth failure [J]. Hormone Research in Paediatrics, 2021, 94(11-12):456-466.
- [14] MIGNON-RAVIX C, CACCIAGLI P, EL-WALY B, et al. Deletion of YWHAE in a patient with periventricular heterotopias and pronounced corpus callosum hypoplasia [J]. J Med Genet, 2010, 47(2):132-136.
- [15] LEUNG A K C, ROBSON W L M. Natal teeth: a review [J]. J Natl Med Assoc, 2006, 98: 226-228.
- [16] MHASKE S, YUWANATI MB, MHASKE A, RAGAVENDRA R, et al. Natal and neonatal teeth: an overview of the literature [J]. ISRN Pediatr, 2013:956269.
- [17] ZHOU H, FU F, WANG Y, et al. Genetic causes of isolated and severe fetal growth restriction in normal chromosomal microarray analysis [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 161(3): 1004-1011.
- [18] Fetal growth restriction (2021) ACOG practice bulletin, number 227 [J]. Obstet Gynecol, 2021, 137(2): e16-e28.
- [19] WEINER E, MIREMBERG H, GRINSTEIN E, et al. The effect of placenta previa on fetal growth and pregnancy outcome, in correlation with placental pathology [J]. J Perinatol, 2016, 36(12):1073-1078.
- [20] WARREN B B, MOYER G C, MANCO-JOHNSON MJ. Hemostasis in the pregnant woman, the placenta, the fetus, and the newborn infant [J]. Semin Thromb Hemost, 2023, 49(4):319-329.
- [21] WUX Q, HE S Q, LI Y, et al. Fetal genetic findings by chromosomal microarray analysis and karyotyping for fetal growth restriction without structural malformations at a territory referral center: 10-year experience [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2023, 23(1): 73.
- [22] WUX Q, HE S Q, SHEN QM, et al. Etiologic evaluation and pregnancy outcomes of fetal growth restriction (FGR) associated with structural malformations [J]. Scientific Reports, 2024, 14(1):59422-59428.

(收稿日期:2025-06-26)

编辑:曲晓星

欢迎赐稿

欢迎订阅