

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.21.043

1 例胎儿 15q11-13 部分三体与四体综合征产前遗传学分析

赵 辉, 吴汉锋, 李炎炎, 甘桂春

广西壮族自治区贵港市妇幼保健院遗传实验室, 广西贵港 537100

关键词: 小额外标记染色体; 15q11-13 部分三体与四体; 自闭症; 产前诊断**中图分类号:** R715.5**文献标志码:** C**文章编号:** 1672-9455(2021)21-3215-02

小额外标记染色体(sSMC)是指除正常 46 条染色体外额外多出来的、无法通过传统显带技术识别的异常小染色体。人群中 sSMC 携带率约为 0.05%, 其中大约有 30% 的患者能观察到异常表型。在这些 sSMC 中约有一半是由 15 号染色体形成的衍生物。15q11-13 区是已知的基因组重排易感性区域, 存在大量短串联重复序列, 它们具有高度相似的序列(相似率高达 97%), 在减数分裂过程中容易发生错配和重组。15q11-13 重复综合征常见的表型有发育迟缓、智力障碍、早期的中枢性肌张力减退、语言发育落后、癫痫和自闭症等^[1]。本文报道了 1 例 15q11-13 部分三体与四体综合征的孕妇和胎儿, 探讨其受累基因及胎儿将来的可能表型。

1 资料与方法

1.1 一般资料 孕妇, 20 岁, 孕 1 产 0。体格检查及妇科专科检查未见异常, 孕早期无阴道流血安胎史。因孕妇本人有智力障碍、自闭症, 来本院行羊水穿刺检查。既往有癫痫病史, 长期服药(托吡酯片每天 2 次, 每次 25 mg, 怀孕后加服左乙拉西坦每天 1 次, 每次 0.25 g), 否认糖尿病、高血压、肾病及心脏病史, 无药物过敏史, 否认近亲结婚, 否认遗传病家族史。B 超示宫内单活胎, 上腹部见胎头, 头颅光环可见, 脑中线居中, 两侧丘脑可见, 侧脑室不扩。小脑半球形态无明显异常, 后颅窝池无明显增大。胎儿鼻唇显示, 上唇未见明显连续性中断, 脊柱连续性好。胎心呈四腔心, 胎心搏动好, 胎心率 161 次/分。肝、胃、双肾、膀胱可见。胎儿双侧股骨、胫腓骨、肱骨、尺桡骨可见。胎动可见, 胎儿颈部未见明显压迹及脐带回声。超声示胎儿脐带血管血流充盈好, 胎儿颈部未见彩色血流环绕, 胎儿结构及脐带血流比值未见异常。家属签署知情同意后同意书后进行遗传学检查[染色体核型分析和低深度全基因组测序(CNV-Seq)]。

1.2 方法

1.2.1 染色体核型分析 孕妇凝血功能、血常规等检查结果无异常, 签署知情同意后在 B 超辅助下由具有产前诊断资质的医师穿刺抽取羊水约 30 mL 左右, 均分于 3 个无菌离心管中, 其中 1 号管羊水进行 CNV-Seq 检测, 2 号和 3 号管进行细胞培养。2 号和

3 号管中羊水分别接种放入 A 和 B 培养箱中进行培养, 根据其长势情况进行收获。抽取孕妇外周血接种培养 3 d 后收获。羊水和外周血细胞收获后制片, 进行 G 显带分析, 计数 20 个分裂象, 分析 5 个分裂象。

1.2.2 CNV-Seq 检测 抽取约 10 mL 羊水、孕妇及其丈夫的 10 mL 外周血, 进行 CNV-Seq 检测。提取 50 ng 基因组 DNA, 以此为模板, 构建测序文库, 最后使用 MGISEQ-2000 测序仪进行测序。运用 PSCC 分析软件, 针对染色体非整倍体变异和 100 kb 以上的基因拷贝数变异进行分析。

2 结果

2.1 染色体核型分析结果 胎儿核型结果为 47, XX, +mar, 孕妇外周血核型结果为 47, XX, +mar。

2.2 CNV-Seq 检测结果 羊水 CNV-Seq 结果为 seq[GRCh37]15q11.2q13.2(21, 885, 000-30, 613, 106)×4(8.73 Mb); seq[GRCh37]15q13.2q13.3(30, 613, 107-32, 440, 932)×3(1.83 Mb)。孕妇外周血 CNV-Seq 结果为 seq[GRCh37]15q11.2q13.2(21, 885, 000-30, 729, 044)×4(8.84 Mb); seq[GRCh37]15q13.2q13.3(30, 729, 045-32, 607, 693)×3(1.88 Mb)。检出 15q11.2-13.2 区域内变异包含 NDN、SNRPN、UBE3A、GABRB3、GABRA5、APBA2、ATP10A、CHRFAM7A 等在内的 39 个蛋白编码基因, 丈夫外周血 CNV-Seq 未检出致病性变异或疑似致病性变异。结果提示孕妇与胎儿 15q11-13 部分三体与四体综合征。

3 讨论

sSMC 是一种额外的异常染色体, 人群中较罕见, 中国人群报道也较少^[2-4]。15q11-13 是已知的基因组重排易感性区域, 此区域内含有复杂的父系和母系印记基因, 包括 Prader-Willi 综合征(PWS, OMIM # 176270)及 Angelman 综合征(AS, OMIM # 105830)的关键区域(PW/ASCR)。15q11-13 重复综合征(OMIM # 608636)具有自闭症、智力低下、共济失调、癫痫发作、肌张力减低、发育迟缓等表型。

本研究中孕妇智力障碍, 有自闭症、癫痫发作史, 且一直服用抗癫痫药物。羊水细胞 G 显带核型结果为 47, XX, +mar, 与孕妇外周血核型一致, 考虑遗传

自孕妇。羊水细胞与孕妇外周血 CNV-Seq 结果均提示 15q11-13 部分三体与四体综合征,与 LU 等^[5]和 CHEN 等^[6]报道的病例存在相似的染色体片段拷贝数、基因位点、变异范围。本研究检出 15q11. 2-13. 2 区域内变异包含 NDN、SNRPN、UBE3A、GABRB3、GABRA5、APBA2、ATP10A、CHRFAM7A 等在内的 39 个蛋白编码基因,且该区域包括 Prader-Willi 综合征及 Angelman 综合征(PW/ASCR)的关键区域。据报道,母系来源的 15q11-13 区域重复是自闭症中最常见的染色体畸变,发生率高达 4%^[6]。自闭症是一种复杂的神经发育障碍,其主要特征是人际沟通和语言障碍、刻板印象和重复行为。有研究表明编码 γ -氨基丁酸(GABA)受体基因可能参与了自闭症的发病机制^[7]。GABA 受体基因重复改变了 GABA 受体的活性,GABA 是中枢神经系统中最重要的抑制性神经递质。染色体 15q11-13 区域的一个或多个基因在自闭症易感性中发挥重要作用,GABRB3 是自闭症易感性的主要候选基因。此外,NITURAD 等^[8]研究显示 GABA 受体的表达水平与癫痫发作密切相关。UBE3A(OMIM:601623)也被报道是自闭症另一个候选基因^[9],UBE3A 基因的过度表达会使突触间兴奋性传递减少,UBE3A 是位于 15q11-13 区域重要的母源性印记基因,它也是 Angelman 综合征的相关基因。癫痫发作也是 15q11-13 重复综合征的一个重要临床表型,癫痫发作可见于 60% 的 15q11-13 重复综合征患者,患儿发病年龄在 5 岁之前^[10]。癫痫发作通常首先表现为痉挛,可有多种发作类型(无张力性、强直阵挛性、肌阵挛性等)。15q11-13 重复综合征和精神病也有相关联系,INGASON 等^[11]研究表明 15q11-13 区域过多的母系基因表达产物可能是导致精神病的病因。该病具有遗传异质性,个体间临床表现也具有差异性,且存在不完全外显。存在不完全外显的原因是 15q11-13 重复综合征具有母本效应,母亲来源重复比父亲来源重复更易表现出临床症状^[10]。另外,本次还检出 15q13. 2q13. 3 区域约 1. 83 Mb 的重复,ClinVar 数据库中发现 8 例相似大小基因拷贝数变异的报道,该区域包含 TRPM1、FAN1 在内的 11 个蛋白编码基因。据 VAN-BON 等^[12]报道 15q13. 3 区域重复患者表现为轻度智力低下、肌张力减退、行为障碍、隐睾、低耳、并指(趾)、短指(趾)等。此外,HASS-FURTHER 等^[13]也报道了 15q13. 3 区域重复患者具有自闭症、语言发育迟缓及智力障碍、特殊面容、行为障碍等临床表型。

本例中胎儿超声结构无异常,不包括不在描述范围内的非常规检测项目(甲状腺、内外生殖器等),涉及神经系统方面的异常超声亦无法检出。参考上述研究报道及孕妇本人智力障碍、自闭症、言语障碍和癫痫发作等临床表型,综合评估该胎儿将来极大可能会有相似表型,经充分告知,孕妇家属选择终止妊娠。

参考文献

- [1] MILLER D T, SHEN Y, WEISS L A, et al. Microdeletion/duplication at 15q13. 2q13. 3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders[J]. *J Med Genet*, 2009, 46(4): 242-248.
- [2] 佟玉龙, 潘虹, 卫凯平, 等. 20 486 例产前诊断样本中额外小标记染色体的核型结果分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(5): 303-309.
- [3] 高志杰, 姜茜, 陈倩, 等. 一例 15 号额外标记染色体致智力障碍、难治性癫痫伴中枢性性早熟患者的临床及遗传学分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(8): 652-657.
- [4] 李雯雯, 方嵘, 沈学萍, 等. 三例胎儿额外小标记染色体的遗传学分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(12): 1344-1348.
- [5] LU Y H, LIANG Y, NING S S, et al. Rare partial trisomy and tetrasomy of 15q11-q13 associated with developmental delay and autism spectrum disorder[J]. *Mol Cytogenet*, 2020, 13(3): 440-447.
- [6] CHEN C P, LIN S P, CHERN S R, et al. Molecular cytogenetic characterization of an inv dup(15) chromosome presenting as a small supernumerary marker chromosome associated with the inv dup(15) syndrome[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016, 55(5): 728-732.
- [7] DI J, LI J, O'HARA B, et al. The role of GABAergic neural circuits in the pathogenesis of autism spectrum disorder[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2020, 80(2): 73-85.
- [8] NITURAD C E, LEV D, KALSCHUEUR V M, et al. Rare GABRA3 variants are associated with epileptic seizures, encephalopathy and dysmorphic features[J]. *Brain*, 2017, 140(11): 2879-2894.
- [9] GUFFANTI G, LIEVERS L S, BONATI M T, et al. Role of UBE3A and ATP10A genes in autism susceptibility region 15q11-q13 in an Italian population: a positive replication for UBE3A[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 185(1/2): 33-38.
- [10] KALSNER L, CHAMBERLAIN S J. Prader-willi, angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(3): 587-606.
- [11] INGASON A, KIROV G, GIEGLING I, et al. Maternally derived microduplications at 15q11-q13: implication of imprinted genes in psychotic illness[J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(4): 408-417.
- [12] VAN-BON B W M, MEFFORD H C, MENTEN B, et al. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome[J]. *J Med Genet*, 2009, 46(8): 511-523.
- [13] HASSFURTHER A, KOMINI E, FISCHER J, et al. Clinical and genetic heterogeneity of the 15q13. 3 microdeletion syndrome[J]. *Mol Syndromol*, 2016, 6(5): 222-228.