• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.041

1 例罕见泰国缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血的鉴定及产前诊断*李燕青,傅婉玉,王元白,江裔颖,庄建龙[△]

福建省泉州市妇幼保健院·儿童医院产前诊断中心,福建泉州 362000

关键词: α -珠蛋白生成障碍性贫血; 泰国缺失型; 巴氏胎儿水肿综合征; 产前诊断

中图分类号:R722.11

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2021)24-3641-02

珠蛋白生成障碍性贫血(以下简称“地贫”)为常染色体隐性遗传病,是最常见的单基因遗传病之一。 α -地贫是我国南方区域性高发的遗传性溶血性贫血。全世界已发现 300 多种 α -地贫突变,以基因大片段缺失为主,也有 α -地贫基因点突变^[1]。在中国常见的缺失型突变为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$, $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$, 常见 3 种点突变分别为 α^{CS} 、 α^{QS} 、 α^{WS} 。根据表型特征 α -地贫大致可以分为以下 4 种:静止型(α^+ -地贫,基因型为 $-\alpha/\alpha\alpha$ 或 $\alpha\alpha\text{T}/\alpha\alpha$),轻型(α^0 -地贫,基因型为 $-\alpha/\alpha\alpha$ 或 $-\alpha/\alpha\alpha\text{T}$),血红蛋白(Hb) H 病(α^+ -和 α^0 -地贫基因的双重杂合子,基因型为 $-\alpha/-\alpha$ 或 $-\alpha/\alpha\alpha\text{T}$),巴氏胎儿水肿综合征(基因型为 α^0 -地贫基因的纯合子 $-\alpha/-\alpha$)^[2]。目前,罕见巴氏胎儿水肿综合征的相关报道较少,泉州地区尚无相关研究报道。本文首次报道了在泉州地区发现的 1 例东南亚缺失型合并泰国缺失型($-\text{SEA}/-\text{THAI}$)的巴氏胎儿水肿综合征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 孕妇 37 岁,孕 23+4 周,2020-11-25 因外院彩超提示胎儿全身水肿于泉州市妇幼保健院儿童医院产前诊断中心就诊。复查彩超提示:胎儿腹腔大量积液、双侧胸腔积液、心脏增大、胎盘增厚,考虑胎儿贫血伴胎儿颈后透明层(NT)增厚。2007 年该孕妇孕 6 月余时曾因胎儿水肿(胸腔积液、腹腔积液)引产 1 男性胎儿,外观见腹部较为膨隆;2008 年孕 8 月余时因胎膜早破早产产 1 女性死婴,产前检查提示胎儿偏小,引产后外观见腹部膨隆、四肢短小;两次不良孕史胎儿均未进行染色体及血红蛋白(Hb)病相关检查。该孕妇 2015 年顺产 1 女,2019 年剖宫产 1 女,均体健。本次妊娠经过遗传咨询,孕妇及家属选择终止妊娠,取得家属同意后留取胎儿羊水行地贫基因检查,孕妇及家属拒绝行胎儿染色体检查。

1.2 方法

1.2.1 血液学筛查 夫妻双方采用 EDTA-K2 抗凝

管抽取外周静脉全血,用日本希森美康公司的血液分析仪(Sysmex XS-1000i 型),按仪器操作说明书检测 Hb、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)等参数。采用法国 Sebia 全自动毛细管电泳分析仪及配套试剂,按操作说明进行 Hb 各组分分析。

1.2.2 常规地贫基因检测 DNA 的提取及浓度测定均在芮宝生物公司生产的自动核酸提取仪上进行。常规的地贫基因检测严格按照试剂说明书进行操作,检测试剂购自亚能生物技术(深圳)有限公司。采用缺口 PCR(gap-PCR)进行缺失型 α -地贫基因检测,检测类型包括 $-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ 。采用反向斑点杂交(RDB)技术诊断 α 、 β 地贫基因点突变。 α -地贫基因点突变包括 α^{CS} 、 α^{QS} 和 α^{WS} , β -地贫基因突变包括 CD41-42(-TCTT)、IVS-II-654(C>T)、-28(A>G)、CD71/72(+A)、CD17(AAG>TAG)、CD26(GAG>AAG)、CD43(GAG>TAG)、-29(A>G)、CD31(-C)、-32(C>A)、IVS-I-1(G>T)、CD27/28(+C)、-30(T>C)、CD14/15(+G)、Cap+40-43(-AAAC)、initiation codon(ATG>AGG)和 IVS-I-5(G>C)17 种中国人群常见的突变。

1.2.3 罕见型地贫基因检测及 DNA 测序 对中国人群已报道的 3 种罕见型 α -地贫检测($-\text{THAI}$ 、 $-\alpha^{27.6}$ 、 $-\alpha^{21.9}$)进行检测,严格按照试剂说明书进行操作[亚能生物技术(深圳)有限公司]。罕见型地贫试剂盒检测阴性者送检至亚能生物技术有限公司行珠蛋白基因测序。

2 结果

妻子 Hb 112 g/L、MCV 71.1 fL、MCH 22.8 pg,丈夫 Hb 142 g/L、MCV 69.9 fL、MCH 20.7 pg,提示夫妻双方均为典型的小细胞低色素性贫血。夫妻双方 Hb 电泳检测结果显示:夫妻双方 HbA2 水平均降低(妻子为 2.3%,丈夫为 2.4%)。丈夫和妻子地贫基因型分别为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $\beta\text{N}/\beta\text{N}$ 和 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{\text{N}}/\beta^{\text{N}}$,妻

* 基金项目:福建省泉州市科技计划项目(2020N049s)。

[△] 通信作者, E-mail:415913261@qq.com。

子地贫基因型与血液学表型不相符;胎儿基因型为一— SEA /一— SEA ,与父母地贫基因型不符。进一步对孕妇及胎儿羊水 DNA 行罕见地贫基因检查,结果显示:孕妇检出罕见泰国缺失型 α -地贫基因,基因型为一— THAI / $\alpha\alpha$ 。胎儿罕见地贫基因检查提示:胎儿携带一— THAI ,胎儿地贫基因型为一— SEA /一— THAI 。

3 讨 论

泰国缺失型 α -地贫属于罕见的缺失型地贫,为 α -珠蛋白基因簇大片段缺失,且受累区域明确,包含 ζ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 基因。目前常规的 α -地贫基因诊断主要是针对常见的 3 种缺失型地贫和非缺失型基因突变,泰国缺失型不在常规检测范围,因而容易造成漏诊。本案例中的孕妇于 2008 年在外院行常规地贫基因检查未发现异常,出现了漏诊的现象。林娜等^[3]对 32 例泰国缺失型 α 地贫患者的血液学特征进行研究,发现其表现为 MCV 及 MCH 水平降低的小细胞低色素性贫血,与东南亚缺失型 α 地贫无明显差异。因此,对血液学筛查阳性而常规地贫基因检查未发现异常者,应考虑罕见地贫的可能,尤其有巴氏胎儿水肿综合征和 Hb H 病胎儿妊娠史的患者,应考虑罕见的泰国缺失型 α 地贫^[4-6]。

gap-PCR 是目前检测基因缺失的常规方法,但需要根据缺失范围设计引物,只能检测已知的突变^[7-8]。本例孕妇在外院及本院的常规地贫检测中均未检出异常,但血常规检查显示为小细胞低色素性贫血,结合多次水肿胎儿妊娠史,提示可能是罕见地贫基因携带者;因此,笔者应用罕见地贫检测试剂通过扩增已报道的 3 种罕见型 α -地贫基因(一— THAI 、 $\alpha^{27.6}$ 、 $\alpha^{21.9}$)进行检测,发现孕妇为泰国缺失型 α -地贫基因携带者,胎儿检出东南亚缺失型合并泰国缺失型的双重杂合缺失,确诊为巴氏胎儿水肿综合征。巴氏胎儿水肿综合征一般在胎儿期发病,出生后可见全身水肿、四肢短小、腹部因积液而膨隆。超声检测是该病产前诊断的一个重要手段,主要表现全身水肿、肝脾肿大、心胸比值(CTR)增大、胎盘增厚,CTR 对该病在整个孕期的预测价值最大,NT 增厚和胎盘增厚仅起到一定的预测作用^[9]。若不能合成 α 链, γ 链便聚合为 γ 四聚体, γ 四聚体具有很强的亲和力,在组织中不易释放出氧,造成组织缺氧,故巴氏胎儿水肿综合征常导致胎儿在孕 30~40 周时死亡或早产后半小时内死亡^[10]。

广西地区泰国缺失型 α 地贫检出率为 0.61%^[11],黄劲柏等^[4]对广东英德市 1 543 对育龄夫妇的研究发现一— THAI 检出率为 0.23%,并与其他 α -地贫复合存在,在临床上可以形成中重型 α -地贫,即泰国缺失型的 Hb H 病和泰国缺失型的巴氏胎儿水

肿综合征,其缺失片段较东南亚缺失型更大,且累及胎儿期表达的 $\zeta 2$ 基因,因此可能导致胎儿水肿的表现更早出现^[12]。重型 α 地贫胎儿,多在妊娠晚期死于宫内,即使能存活至足月也大多在出生后数分钟内死亡,而且孕妇常合并妊娠高血压、胎盘早剥或子痫,产时或产后容易发生大出血等产科危重症^[13]。

因此,在地贫基因诊断及筛查的常规工作中,需将各项临床表型和指标与常规基因检测结果结合起来进行分析,对于有疑问的标本要进一步行罕见地贫基因检测,为患者提供可靠的临床咨询依据。另外,笔者建议在我国南方地区将泰国缺失型地贫基因纳入常规地贫基因检测,从而达到优生优育的目的。

参考文献

- [1] 郭玲仟,张学. 医学遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016.
- [2] 曾祥宗,薛祥俊,李玉权. 地中海贫血合并缺铁性贫血的研究进展[J]. 广州医科大学学报,2018,46(5):94-96.
- [3] 林娜,黄海龙,王燕,等. 泰国缺失型 α 地中海贫血 1 的基因诊断和临床血液学表型分析[J]. 中国实验血液学杂志,2016,24(4):1116-1120.
- [4] 黄劲柏,苏明珍,张丽优. 泰国缺失型 α 地中海贫血的基因分析及产前诊断[J]. 医学检验与临床,2019,30(11):27-30.
- [5] 陈唯,陈洁,廖群英. 1 例罕见型 Hb Bart's 胎儿水肿综合征胎儿家系分析[J]. 检验医学与临床,2019,16(19):2753-2755.
- [6] 林娜,林元,黄海龙,等. 泰国缺失型 α 地中海贫血 1 的产前诊断分析[J]. 中华医学杂志,2016,96(24):1919-1922.
- [7] 商璇,张新华,杨芳,等. α -地中海贫血的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志,2020,37(3):235-242.
- [8] 徐湘民. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京:人民军医出版社,2011.
- [9] 丁丽娜,袁婷婷,李少英,等. 产前超声检查在 Hb Bart's 胎儿水肿综合征中的预测价值[J]. 实用妇产科杂志,2019,35(12):928-932.
- [10] 左伋. 医学遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2017.
- [11] 阙婷,张强,唐燕青,等. 广西地区泰国缺失型 α -地中海贫血的调查研究[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(13):1703-1704.
- [12] 黎永鉴,闫丽琼,陈唯. 梧州市 1 365 对地中海贫血筛查双阳夫妇泰国缺失型 α 地中海贫血基因诊断及产前诊断结果分析[J]. 吉林医学,2017,38(2):317-319.
- [13] 杜丽,王继成,秦丹卿,等. 泰国缺失型 α 地中海贫血的家系分析及产前诊断[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2015,7(4):31-34.