

92例先天性智力低下患儿细胞遗传学分析

王芳^{1,2} 杨尧² 杨晓² 王春枝² 何玺玉²

(1. 重庆第三军医大学研究生管理大队学员3队, 重庆 400038;
2. 北京军区总医院附属八一儿童医院临床遗传学中心, 北京 100700)

[摘要] 目的 探讨先天性智力低下患儿染色体核型变化。方法 取92例先天性智力低下患儿外周血混合淋巴细胞培养, 制备染色体, 利用G显带技术对其进行染色体核型分析。结果 92例患儿中, 检出异常染色体核型43例, 检出率47%。其中, 常染色体异常35例, 占38%; 性染色体异常8例, 占9%; 新发现1例智力低下异常核型: 45, XX, psu dic(11;9)(p15;p24)。结论 染色体异常是导致先天性智力低下的重要原因, 外周血细胞遗传学分析有助于提高先天性智力低下病人的遗传学筛查率。 [中国当代儿科杂志, 2011, 13(8): 651-653]

[关键词] 智力低下; 染色体核型; 儿童

[中图分类号] R446 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)08-0651-03

Chromosome analysis in 92 children with congenital mental retardation

WANG Fang, YANG Yao, YANG Xiao, WANG Chun-Zhi, HE Xi-Yu. Troop 3 of The Postgraduate Administration, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China (He X-Y, Email: hxyjs2001@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To explore the chromosome karyotypes in children with mental retardation. **Methods** The peripheral blood lymphocytes from 92 children with congenital mental retardation were cultured and analysed by the G-band technique. **Results** Of the 92 cases, 43 cases (47%) showed chromosome abnormalities. Autosomal abnormalities were found in 35 cases (38%) and sex chromosome abnormalities were found in 8 cases (9%). A novel abnormal karyotype 45, XX, psu dic(11;9)(p15;p24) was found in a child. **Conclusions** Chromosome abnormalities may be important cytogenetic factors for congenital mental retardation. Cytogenetic chromosome karyotypic analysis appears to be an important method for genetic screening of congenital mental retardation. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(8): 651-653]

Key words: Mental retardation; Chromosome karyotype; Child

智力低下(mental retardation, MR)是一组病因复杂、发病率高、危害性大的儿童常见致残性疾病之一,指由于各种原因导致患儿在发育过程中(18岁以前)出现认知及社会适应能力明显障碍,主要表现为智力功能、适应性行为及相关系统的损害^[1]。MR在普通人群中的发病率约为1%~3%^[2]。2000年我国大陆6岁以下MR儿童的患病率约为0.931%,其数目逐年增加,平均每年约增加136000例^[3]。染色体异常可导致许多临床症状,包括MR、先天畸形等。因此,分析染色体核型对探索MR病因、提高疾病诊断水平有重要意义。本研究对我院进行遗传咨询的92例MR患儿进行细胞遗传学分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2008年6月至2010年6月之间来我院进行临床遗传学咨询的92例MR(具有以下临床特征之一或一种以上的)患儿进行研究:①伴有体表和(或)内脏畸形,如先天性心脏病、脊柱畸形、多或少指(趾)等;②母亲具有异常妊娠史,包括多次流产、胎死宫内或出生缺陷;③诊断为孤独症;④具有典型面部特征或异常面容;⑤存在严重的生长落后或发育迟缓。排除以下因素:①围产期异常病史;②生后中毒、缺氧、中枢神经系统感染及颅内损伤等病史;③典型遗传代谢性疾病或神经变性病。智力低下病因复杂,研究的病例首先排除感染、中毒,脑机械损伤、缺氧、遗传代谢病、颅内疾病等。92例患儿中,3个月~51例,1岁~27例,3~18岁14例,平

[收稿日期]2010-12-16; [修回日期]2011-02-19
[基金项目]全军“十一五”课题(06MB074)。
[作者简介]王芳,女,硕士研究生。
[通信作者]何玺玉,主任医师。

均年龄7岁。男性52例,女性40例。临床表现为轻度至重度MR。

1.2 智力评测方法及智力低下分级标准

采用韦克斯勒智力量表(Wechsler,简称韦氏)。参照世界卫生组织(WHO)和美国智能迟缓协会(AAMD)的智力残疾分级标准,按其智力商数(IQ)及社会适应行为来划分智力残疾等级^[4]。见表1。

表1 智力低下分级标准

程度	IQ	适应能力
极重度	20以下	极重度适应缺陷
重度	20~34	重度适应缺陷
中度	35~49	中度适应缺陷
轻度	50~69	轻度适应缺陷

1.3 染色体核型分析方法

在无菌条件下,采集病人外周静脉血2 mL,置于37℃恒温培养箱中培养72 h,常规制备外周血染色体、G显带,每例镜下计数30个中期分裂相,对疑似嵌合型标本再计数分析50个核分裂相。根据人类遗传学国际命名体制ISCN(2005年版)对染色体命名^[5]。

2 结果

92例患儿中,异常核型43例,占47%。其中,常染色体异常35例(38%),性染色体异常8例(9%)。21-三体综合征23例,占异常染色体核型的54%。轻度MR病人43例,染色体异常11例,染色体异常率约为26%;中度MR病人26例,染色体异常13例,异常率为50%;重度MR病人23例,染色体异常19例,异常率为83%。染色体核型情况见表2。新发现1例MR染色体异常核型:45,XX,psu dic(11;9)(p15;p24)(经中南大学湘雅医学院细胞遗传学国家重点实验室证实),如图1所示:

表2 43例MR患儿的染色体异常核型及其临床表型

异常类型	核型	例数	临床表型
常染色体数目异常	47,XX,+21	10	中度(6例)至重度(4例)智力低下,伴多发畸形
	47,XY,+21	13	中度(8例)至重度(5例)智力低下,伴多发畸形
常染色体结构异常	46,XY,t(5;16)(p15;q23)	1	轻度智力低下
	46,XY,t(6;15)(q15;p11)	1	中度智力低下、发育迟缓
	46,XX,inv(8)(p11q13)	1	轻度智力低下
	46,XY,inv(9)(p11q13)	2	轻度智力低下
	46,XX,dup(1)(q22q25)	1	轻度智力低下、唇裂、多指畸形
	46,XX,add(22)(p13)	1	轻度智力低下、运动发育迟缓
	46,XY,del(10)(p14)	1	轻度智力低下
常染色体结构及数目均异常	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	1	中度智力低下、眼距宽
	45,XX,psu dic(11;9)(p15;p24)	1	重度智力发育落后,伴多发畸形
	45,XY,rob(13;21)(q10;q10)	1	中度智力低下,先天性,伴多发畸形
性染色体数目异常	45,X	1	轻度智力低下、原发性闭经
	47,XXY	3	轻度智力低下、无精症
	49,XXXXX	1	轻度智力低下、子宫发育异常
性染色体结构异常	46,X,i(X)(q10)	1	轻度智力低下、原发性闭经
	46,XX/46,XY	2	中度智力低下、两性畸形

3 讨论

MR病因复杂,诊断困难,临床表现多样,给家庭和社会都带来沉重的负担。据国内报道,染色体畸变引起的智力低下占6.7%~21.4%^[6]。本研究发现单纯智力低下病人41例,其中37例染色体核型正常,4例病人染色体核型异常,临床仅表现为智力低下;智力低下伴多发畸形或其他临床表现病人51例,其中39例染色体核型异常,12例染色体核型正常,临床表现多样:智力低下伴有先天性心脏病、脊柱畸形、特殊面容、指(趾)畸形、生长发育落后、生殖泌尿系统异常等。

本研究中,异常核型比例最高者为21-三体染色体核型,检出23例(25%),男女性别比例为1.3:1。可见MR最常见的核型是21-三体,其遗传学分型包括单纯型、易位型和嵌合型,以单纯型最常见,占92.5%^[7]。本研究23例21-三体核型均为单纯型,其中5例患儿母亲分娩时年龄超过35岁;2例患儿父母从事化学方面的工作;1例患儿母亲从事电脑打印工作。工作生活环境接触电脑及其他有毒、有害物质、母体自身免疫疾病、高龄妊娠等可引起卵细胞异常、精细胞老化畸形,导致21号染色体在细胞有丝分裂过程中出现不分离,主要为第一次减数分裂不分离。

染色体结构变异也是新生儿先天畸形与MR的

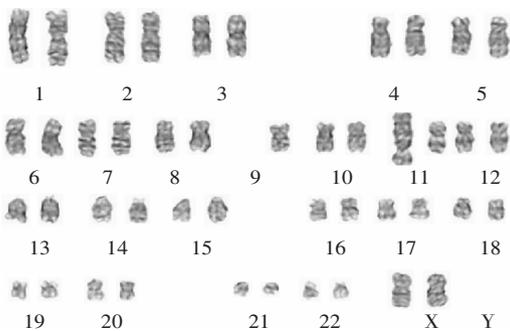


图1 新发现的MR染色体异常核型 45,XX,psu dic(11;9)(p15;p24)

重要原因之一,其发生率约占新生儿的0.25%^[8]。X染色体臂间倒位常导致X连锁MR,男性发病率较高,约为1/500~600^[9]。据文献报道,inv(X)(Xp21.1q22.2)时,鸟苷三磷酸酶基因RLGP断裂,与病人重度MR密切相关^[9]。染色体易位核型在MR病人中也很常见,本研究中1例46,XY,t(5;16)(p15;q23)核型病人临床表现为发育迟缓、心脏结构异常、胸部畸形、内收跖、生殖器发育不全、面部畸形、MR、语言发育迟缓等。

本研究新发现1例国内外未见报道的MR异常核型:45,XX,psu dic(11;9)(p15;p24)。此染色体为假双着丝粒染色体,只有11号染色体的着丝粒具有活性。患儿为12岁女孩,临床表现为语言、智力发育迟缓,颜面畸形,运动发育落后等,其父母染色体核型正常,智力发育正常,无明显异常临床表现。

本研究检出性染色体异常8例,其中性染色体数目异常5例,都有不同程度的MR,其中1例为超雌综合征,其染色体核型为49,XXXXX,临床表现为乳腺发育不良,卵巢功能障碍,眼距宽,有轻度MR及行为异常等。其产生原因为母亲生殖细胞形成过程中X染色体不分离所致^[10]。性染色体结构异常3例。尽管在MR患儿中男性多于女性,但目前为止,在X染色体上已发现84个与智力低下相关基因,如:Xp22.11p22.13位点上基因(AP1S2, CDKL5, SCML1, PDHA1, RPS6KA3, SMS, ARX); Xp22.3位点上基因(NLGN4X, VCX3A)^[11]。因此,性染色体结构与数目的异常与病人MR密切相关,染色体核型分析可对其进行初步筛查。

虽然8例MR患者有染色体结构的异常,但这些异常是否是导致患者智力障碍的病因仍需进一步研究。9号染色体臂间倒位在染色体结构变异中发病率最高,在亚洲人群中约占0.26%与22号染色体短臂增加属正常的多态性,一般不认为与智力低下有关^[8]。本研究发现两例9号染色体臂间倒位,核型均为:46,XY,inv(9)(p11q13),临床表现多样:多指、足外翻、小耳畸形、颜面不对称、肺动脉狭窄、心肌病,轻、中度智力低下、生长发育落后等。罗氏易位是平衡的染色体结构异常,一般认为平衡的结构异常与智力低下是无关系的;目前也无证据表明两

性畸形核型(46,XX/46,XY)与智力低下有关。但本研究发现3例罗氏易位,临床表现为中度智力低下、多发畸形、先心病等。为了深入探讨病人智力低下的病因还需进一步做分子遗传学分析,确认病例是否同时存在染色体基因拷贝数微小变异。

另外,本研究发现仍有53%先天性MR患儿染色体核型正常,因此,单纯依靠染色体核型分析技术尚不能完全阐明先天性MR发生机理,今后将继续从患儿临床表型、染色体亚端粒、基因拷贝数微小变异等多角度深入研究MR病因机制。

[参 考 文 献]

- [1] Moeschler JB. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability[J]. Curr Opin Neurol, 2008, 21(2): 117-122.
- [2] Basel-Vanagaite L. Clinical approaches to genetic mental retardation[J]. Isr Med Assoc J, 2008, 10(11): 821-826.
- [3] Guo L, Li BX, Deng M, Wen F, Jiang JH, Tan YQ, et al. Etiological analysis of neurodevelopmental disabilities: single-center eight-year clinical experience in South China[J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 318616.
- [4] David S. Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood or adolescence[M]//Moser M, Michael R. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000: 41-49.
- [5] 武蓉珍,徐玉萍,陈东红,刘胜勇,周美青. 101例智力低下患者细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(4): 37.
- [6] 高淑珍,刘艳云,张红霞. 黄石地区235例智力低下儿的细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(5): 45.
- [7] 何萍,梁昕,潘莉珍,罗颖花,陆碧玉. 102例智力低下患者外周血淋巴细胞染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(9): 43.
- [8] Jeong SY, Kim BY, Yu JE. De novo pericentric inversion of chromosome 9 in congenital anomaly[J]. Yonsei Med J, 2010, 51(5): 775-780.
- [9] Saito-Ohara F, Fukuda Y, Ito M, Agarwala KL, Hayashi M, Matsuo M, et al. The Xq22 inversion breakpoint interrupted a novel Ras-like GTPase gene in a patient with Duchenne muscular dystrophy and profound mental retardation[J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(3): 637-645.
- [10] 吴斌,李荣. 智力障碍和生长发育迟缓者细胞遗传学分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(36): 4518.
- [11] Gijbers AC, den Hollander NS, Helderma-van de Enden AT, Schuurs-Hoeijmakers JH, Vijfhuizen L, Bijlsma EK, et al. X-chromosome duplications in males with mental retardation: pathogenic or benign variants? [J]. Clin Genet, 2011, 79(1): 71-78.

(本文编辑:王庆红)