

病例报告

携带 15 号额外标记染色体孤独症谱系障碍 1 例报告

赵建慧¹ 张雷红¹ 申桂芝² 苑爱云¹ 于荣¹ 侯梅¹

(青岛市妇女儿童医院 1. 神经康复科; 2. 急诊科, 山东 青岛 266034)

患儿,男,1岁6个月,因生后至今不能四肢爬,无主动言语表达入院拟行康复治疗。患儿自幼大运动发育落后:约5个月竖头稳,10个月左右翻身,1岁2个月独坐,1岁4个月左右腹爬,入院时无四肢爬,可扶站;精细运动发育落后:5个月左右可双手互握,入院时能拇食指捏取,会玩具倒手及对敲,索物不能给,不会投放物品;认知及语言发育落后:4个月咿呀作语,5个月逗笑出声,8个月认母,入院时区分家庭成员不确切,有部分手势语表达,如“欢迎,再见”,无主动言语表达,仅能发“ma、ba、bu”等音。存在刻板行为:有双上肢无意义拍打样动作及无目的性弹舌,动作较频繁。亲情依赖不明显。出生史:母孕期无特殊,系第1胎第1产,胎龄37⁺⁶周,因“脐带绕颈2周,羊水少”行剖宫产。出生体重3.0 kg。新生儿期未发现异常。父母生育年龄:父32岁,母30岁。家族史:无特殊。入院体查:身高80 cm,体重11 kg,神志清,对视不良,表情单一,有重复的刻板行为。头围48 cm,前囟已闭,双眼无斜视及眼震,注视追视可,听力粗测正常。耳鼻口腔未见异常。面容无特殊。心肺腹未查及异常。外生殖器外观未见异常。手足指(趾)外观未见异常,四肢肌张力偏低,双膝腱反射活跃。双侧巴氏征(-),双侧踝阵挛(-)。未见异常运动模式。头颅核磁共振(7月龄)未见明显异常。尿代谢筛查及血氨基酸和肉碱分析(7月龄)未见明显异常。染色体核型及微缺失分析示:47,XY,+mar MLPA 15q11.2(p245)×3。入院后诊断为“发育迟缓”,进行康复治疗。患儿现2岁,无抽搐发作,食欲正常,体重12 kg,身高83 cm,头围49.5 cm。未见明显特殊面容,四肢外观未见异常,肌张力仍

偏低,生殖器外观未见异常,大运动能力有改善,能协调四肢爬,可独站数秒钟,无主动迈步。仍无主动言语表达,可发音节,对他人指令少能遵从,对视不良,表情单一,少情绪变化,亲情依赖不明显。有刻板行为:有反复摆动手臂及反复扞唇;对水龙头有异常的兴趣。普通睡眠脑电图检查未见异常。孤独症量表检查:ABC量表87分;Car's量表24分;Gesell量表:DQ 30分,SM 6分。临床诊断为孤独症谱系障碍。

讨论:根据美国精神病学学会正式发布精神疾病诊断统计手册第5版提出的孤独症谱系障碍(autistic spectrum disorders, ASD)的概念及其诊断标准的最新解读,该患儿符合ASD的诊断^[1]。目前对于ASD的遗传学研究包括:细胞遗传学-核型分析、全基因组连锁研究、全基因组关联研究、全基因组拷贝数变异研究、外显子组测序研究、表观遗传因素等(包括DNA甲基化、非编码RNA修饰、组蛋白修饰、基因组印记等)。多个小组研究重复报道15q11-13、7q等基因组印记区域与ASD相关^[2]。基因组印记是指因双亲性别不同对后代影响不同的遗传机制,又称亲代印记或遗传印记。遗传学研究发现,包括Ube3a基因在内的15q11-13基因印记区段(而且是具有活性的母本拷贝)如果发生染色体的倍增,则会导致患者出现孤独症的症状^[3-4]。Menashe等^[5]报道了15q11.2位点的CYFP1、NIPA1、NIPA2及TUBGCP5基因与ASD相关。同时,有研究报道在所有ASD患者中,1%~3%存在15q11.2-q13区域复制^[3,6-7]。

Urraca等^[8]报道了14名存在15q11.2-q13区域复制患者,平均年龄88±47个月,其中10名系母源15q11.2-q13区域复制,4名系父源。研究提

[收稿日期] 2014-07-26; [接受日期] 2014-10-03
[作者简介] 赵建慧,女,硕士,主治医师。

示母源特异的 15q11.2-13 区域复制与 ASD 表型相关,最可能的相关基因为 UBE3A,片段的大小与临床表现严重程度不相关。除孤独样表现外,患者还出现了肌张力低、不同程度的发育迟缓及睡眠障碍等表现;临床表型也包括了轻微的特殊面容:长人中、鼓脸颊、短的球状鼻、前额突出等;亦有脑电图异常的报道,其中 1 例有癫痫发作,但病因考虑与脑室周围白质软化相关。Coppola 等^[9]报道了 2 名成人 15q11.2-13 区域复制的男性患者,年龄分别为 33 岁和 40 岁,患者表现为严重的智能障碍、孤独症样表现、言语缺失、攻击性行为及难治性癫痫,癫痫发作出现的年龄分别为 6 月龄及 12 岁。

本例患儿诊断为 ASD,特殊面容不明显,暂无脑电图异常及抽搐发作,未发现睡眠障碍。由于父母拒绝进一步的基因检查,不能明确重复的 15q11.2 区域亲本来源,标记染色体实际片段较长,因 MLPA 检测方法局限,能明确来源于 15q,但仅能检测到 p245 探针相关区域,其中包括 UBE3A 和 SNPRN 基因区域。儿科临床与 UBE3A 基因相关的常见疾病为 Angelman 综合征(Angelman syndrome, AS),又名快乐木偶综合征,该病主要临床症状包括智力低下、小头畸形、共济失调步态、癫痫、EEG 异常、过度兴奋和发作性大笑、语言表达障碍、特殊面容(巨大下颌和张口露舌)等。AS 是由于 UBE3A 母源等位基因表达异常所致,有 4 种机制会导致 Angelman 综合征的发生^[10]:

(1)母源染色体 15q11.2-13 关键区域发生大片段缺失(占 70%);(2)父源单亲二体(占 5%);(3)印记缺损(imprinting defect, ID, 5%),母源 15q11.2-13 区域呈现异常的印记状态;(4)母源 UBE3 基因发生突变(10%),无法正常表达。与 SNPRN 基因相关的常见疾病为 Prader-Willi 综合征(Prader-Willi syndrome, PWS),系 SNPRN 父源等位基因表达异常所致。PWS 以新生儿严重中枢性肌张力低下和喂养困难为特征,婴儿后期或幼儿早期开始过量饮食,会逐渐出现病理性肥胖,运动和语言发育延迟,不同程度认知缺陷及行为异常(脾气暴躁、倔强、强迫症等),性腺发育不良,特殊面容(双额间距狭窄、杏仁形眼裂、上唇薄、嘴角向下、小手和小脚)及脊柱侧凸等特征。其发病机制包括^[11]:(1)父源性 15q11~q13 区域缺失(65%~70%);(2)母源性同源二倍体

(20%~30%);(3)印迹中心突变或缺失(2%~5%);(4)染色体平衡易位(<1%)。以上两种综合征发病机制均存在相关基因表达缺陷,而患儿相关区域出现表达倍增,发病机制不符,且患儿目前暂未出现上述两种综合征的典型临床表现。对于存在 15q11.2 区域复制的患者,亦未检索到有 AS 及 PWS 综合征的病例报道。

通过以上分析,我们认为该患儿的染色体检测结果与临床表现相关,患者系染色体病。是否 15q11.2-q13 区域复制的患者临床表现存在共性,或有母(父)源差异,仍需大样本研究。对于本例患儿,我们将继续关注其临床进展。

[参 考 文 献]

- [1] 邹小兵,邓红珠.美国精神疾病诊断分类手册第 5 版“孤独症谱系障碍诊断标准”解读[J].中国实用儿科杂志,2013,28(8):561-563.
- [2] 郭辉,李颖,许晓娟,等.孤独症谱系障碍病因学研究进展[J].中国实用儿科杂志,2013,28(8):579-584.
- [3] Cook EH Jr, Lindgren V, Leventhal BL, et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication[J]. Am J Hum Genet, 1997, 60(4): 928-934.
- [4] Schroer RJ, Phelan MC, Michaelis RC, et al. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q[J]. Am J Med Genet, 1998, 76(4): 327-336.
- [5] Menashe I, Larsen EC, Banerjee-Basu S. Prioritization of copy number variation loci associated with autism from AutDB-An integrative multi-study genetic database[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66707.
- [6] Depienne C, Moreno-De-Luca D, Heron D, et al. Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders[J]. Biol Psychiatry, 2009, 66(4): 349-359.
- [7] Veenstra-Vanderweele J, Christian SL, Cook EH Jr. Autism as a paradigmatic complex genetic disorder[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2004, 5: 379-405.
- [8] Urraca N, Cleary J, Brewer V, et al. The interstitial duplication 15q11.2-q13 syndrome includes autism, mild facial anomalies and a characteristic EEG signature[J]. Autism Res, 2013, 6(4): 268-279.
- [9] Coppola A, Ruosi P, Santulli L, et al. Neurological features and long-term follow-up in 15q11.2-13.1 duplication[J]. Eur J Med Genet, 2013, 56(11): 614-618.
- [10] Lalonde M, Calciano MA. Molecular epigenetics of Angelman syndrome[J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(7-8): 947-960.
- [11] Shao XY, Zhang R, Hu C, et al. Precise microdeletion detection of Prader-Willi syndrome with array comparative genome hybridization[J]. Biomed Environ Sci, 2010, 23(3): 194-198.

(本文编辑: 万静)