doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.024

病例报告

新生儿复杂染色体畸变 1 例

吕媛　朱玲玲　舒桂华

（江苏省苏北人民医院儿科，江苏 扬州　225001）

患儿男，6 h，因双足内翻 6 h 入院。患儿系第 1 胎第 1 产，胎龄 40^{+4} 周，因“羊水偏少”剖宫产娩出。羊水胎粪样，出生体重 2680 g，无窒息抢救史。患儿无呻吟气急，有一过性双目斜视，无惊跳、脑性尖叫。否认遗传性疾病家族史，否认毒物接触史，否认家族中早夭史。

入院体查：T 36℃，P 128 次 / 分，R 40 次 / 分，BP 77/36 mm Hg，体重 2.58 kg，头围 31 cm，胸围 30 cm，身长 46 cm。神志清，精神反应可，哭声低，呼吸平稳，皮肤红润，头型规则。前囟 2 cm × 2 cm，平软。特殊面容：小头，眼距宽，目光呆滞，鼻梁低平、鼻孔稍前倾，外耳形态正常，上唇外翻，伸舌（图 1）。颈软，无斜颈，胸廓对称，心肺听诊无特殊。腹平软，脐带结扎中，肝脾未触及肿大。肠鸣音 3 次 / 分。阴茎短小，双侧睾丸未降。脊柱无畸形，双足内翻，双手呈贯通掌，四肢肌张力低，吸吮、握持、觅食反射可引出，拥抱反射未引出。

图 1　患儿面部外观　小头，眼距宽，目光呆滞，鼻梁低平、鼻孔稍前倾，外耳形态正常，上唇外翻，伸舌。

入院后完善辅助检查：血常规、肝肾功能、心肌酶谱、电解质、C 反应蛋白、降钙素原、血培养均无异常；TORCH 阴性；新生儿疾病筛查（甲状腺功能减低症、苯丙酮尿症）阴性；双耳听力筛查两次均未通过；超声心动图：Ⅱ孔型房间隔缺损、动脉导管未闭；全胸片示两肺纹理增多，胸 11 椎体畸形；踝关节正侧位片示双足内翻畸形；肘关节正侧位片未见明显异常；颅脑 MRI 平扫示脑组织形态正常，信号为髓鞘发育中改变，透明膈间腔形成。

行常规染色体检查未见明显异常；染色体微阵列检查（芯片类型：CytoScan HD，由金域检验公司完成）发现染色体与基因组位置：arr[hg19] 9q34.3（139，563，039-141，020，389）x1；arr[hg19] 16q23.2q24.3（81，026，572-90，155，062）x3。进一步利用相应位点的 FISH 探针技术发现：患儿在 16 号染色体末端发生拷贝数片段重复，该片段异位到其他染色体的末端，但未能判断出异位到哪条染色体上。考虑不能排除患儿的父母是该致病片段平衡异位携带者，进而对患儿父母行染色体微阵列、FISH 检测，结果显示父母双方在相同区域均未发现异常。

患儿诊断为复杂染色体畸变。于我科住院期间予营养支持及对症治疗稳定后出院。住院期间体重增长不佳，后至外院行“石膏外固定”，最终因“反复呼吸道感染”不能控制于 3 月龄死亡。

讨论：染色体畸变是导致新生儿致死致残的重要原因之一，该患儿基因微阵列结果显示 9q34.3 区域存在 1.5 Mb 片段缺失，16q23.2q24.3 区域存在 9.1 Mb 片段重复，两处重复和缺失片段较大，结合其临床表现，查阅相关文献，考虑与 Kleefstra

［收稿日期］2016-06-29；［接受日期］2016-08-01
［作者简介］吕媛，女，硕士，住院医师。

综合征（9q34.3deletion 综合征）及 16q 部分三体综合征相关。

Kleefstra 综合征亦即 9q 亚端粒缺失综合征，其主要病因是亚端粒 9q34.3 区段发生以微缺失为主的重组，缺失片段多在 0.16~3.25 Mb，其中包含常染色质组蛋白甲基转移酶 -1（euchromatic histone methyltransferase 1, EHMT1）基因。该基因是人体重要的组蛋白甲基转移酶之一，在细胞周期调控中起到重要作用[1]，其异常或缺失将导致胚胎发育异常及认知能力破坏。研究显示，Kleefstra 综合征导致表型的主要是 EHMTl 基因异常，主要临床表现为智力低下、生长发育迟缓、语言发育迟缓、肌张力低下、头部畸形（小头、短头）、特殊面容（连眉、眼距宽、中脸发育不全、鼻孔前倾、凸颚、嘴唇外翻、巨舌）、癫癎、大脑结构异常、先天性心脏缺陷、泌尿生殖系统畸形、呼吸道感染率高、超重等。此外，患者幼年时即可能表现出孤独症、社交困难，青春期发展为冷漠、紧张症。该综合征绝大多数病例为新发突变，但也有个别病例系显性遗传 (来自母亲) 的报道[2]。本例患儿 9q34.3 区域存在 1.5 Mb 片段缺失，并且其小头、眼距增宽、鼻梁低平、鼻孔稍前倾、唇外翻、先天性心脏畸形、外生殖器畸形等临床表现均符合 Kleefstra 综合征表现。文献报道该综合征患者常有认知能力破坏，本例患儿生后早期死亡，无法追踪随访。

16q 部分三体综合征是罕见的染色体综合征，迄今为止仅有 9 例报道[3-9]，临床表型主要包括宫内生长发育迟缓、出生后可表现为精神运动发育迟缓、先天性心脏病（房 / 室间隔缺损）、异常面容（眼距宽、眼角下斜、鼻梁低平、低耳位等）、胼胝体发育不全、呼吸系统异常、骨骼肌肉系统发育异常（脊柱侧弯、椎体融合、指骨异常）及泌尿生殖器官畸形等。该患儿 16 号染色体末端发生拷贝数片段重复，其特殊面容、心脏畸形及骨骼畸形、泌尿生殖器官畸形等均部分符合该综合征表现，重复片段异位到其他染色体的末端，但其父母染色体微阵列及 FISH 检测均未发现染色体相应部位的异常，提示此种改变可能是生殖细胞形成过程中的随机事件，即突变所致。

目前该类复杂染色体畸变尚无特效治疗方法，针对患儿特点制定长期的康复训练计划，包括大运动、精细运动、智力、语言、生活技能、交往训练等均有助于其提高生活质量并融入社会；同时，各类对症治疗如脏器及外形畸形的处理、器官功能缺陷的综合管理、预防感染等，对改善患儿的预后也非常重要。

本例患儿兼具 Kleefstra 综合征及 16q 部分三体综合征表型的染色体异常综合征，临床上极为罕见，正是得益于细胞遗传学技术、全基因组拷贝数变异的芯片检测技术与荧光原位杂交技术的综合运用，让该患儿得到了准确的诊断，并为其父母生育下一胎做出了遗传风险评估。在今后的临床诊治过程中，对于多发畸形的患儿，应尽早考虑遗传学诊断手段。

［参　考　文　献］

[1] Kleefstra T, Smidt M, Banning MJ, et al. Disruption of the gene Euchromatin Histone Methyl Transferase1 (Eu-HMTase1) is associated with the 9q34 subtelomeric deletion syndrome[J]. J Med Genet, 2005, 42(4): 299-306.

[2] Willemsen MH, Beunders G, Callaghan M, et al. Familial Kleefstra syndrome due to maternal somatic mosaicism for interstitial 9q34.3 microdeletions[J]. Clin Genet, 2011, 80(1): 31-38.

[3] Brisset S, Joly G, Ozilou C, et al. Molecular characterization of partial trisomy 6q24.1-qter: clinical report and review of the literature[J]. Am J Med Genet, 2002, 113(4): 339-345.

[4] Maher ER, Willatt L, Cuthbert G, et al. Three cases of 16q duplication[J]. J Med Genet, 1991, 28(11): 801-802.

[5] Giardino D, Finelli P, Gottardi G, et al. Cryptic subtelomeric translocation t(2;16)(q37;q24) segregating in a family with unexplained stillbirths and a dysmorphic, slightly retarded child[J]. Eur J Hum Genet, 2001, 9(12): 881-886.

[6] Baker E, Hinton L, Callen DF, et al. Study of 250 children with idiopathic mental retardation reveals nine cryptic and diverse subtelomeric chromosome anomalies[J]. Am J Med Genet, 2002, 107(4): 285-293.

[7] Zahn S, Ehrbrecht A, Bosse K, et al. Further delineation of the phenotype maps for partial trisomy 16q24 and Jacobsen syndrome by a subtle familial translocation t(11;16)(q24.2;q24.1)[J]. Am J Med Genet A, 2005, 139(1): 19-24.

[8] Ferrero GB, Belligni E, Sorasio L, et al. Phenotype resembling Donnai-Barrow syndrome in a patient with 9qter;16qter unbalanced translocation[J]. Am J Med Genet A, 2006, 140(8): 892-894.

[9] 周洋 , 姚琪 , 高洪柳 , 等 . 16q 部分三体患儿合并骨软骨瘤的报道分析 [J]. 医学研究生学报 , 2013, 26(11): 1161-1164.

（本文编辑：邓芳明）