

论著·临床研究

新发9号染色体异常患儿的 临床和细胞遗传学研究

陆碧玉 谭建强 袁德健 王文丹 韦小妮 严提珍 蔡稔

(柳州市妇幼保健院医学遗传科/柳州市出生缺陷预防与控制重点实验室, 广西柳州 545001)

[摘要] 分析9号染色体短臂缺失或重复患儿的临床表型及其与染色体核型的关系。患者,女,6个月,因运动发育迟缓就诊,染色体核型分析确定为9号染色体短臂异常,高通量测序分析发现存在9p24.3-9p23区域缺失和9p23-9p13.1区域重复,其父母染色体核型分析正常。核型分析结合高通量测序对于提高运动发育落后或多发先天畸形和智力落后患者的病因诊断效率具有重要意义。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(1): 52-55]

[关键词] 染色体核型分析;高通量测序技术;9号染色体异常;儿童

Clinical and cytogenetic study in a child with *de novo* chromosome 9 abnormality

LU Bi-Yu, TAN Jian-Qiang, YUAN De-Jian, WANG Wen-Dan, WEI Xiao-Ni, YAN Ti-Zhen, CAI Ren. Department of Medical Genetics, Liuzhou Maternal and Child Health Hospital, Liuzhou, Guangxi 545001, China (Cai R, Email: lzcairen@126.com)

Abstract: This study aimed to analyze the clinical phenotype of chromosome 9p deletion or duplication and its relationship with karyotype. A patient, female, aged 6 months, visited the hospital due to motor developmental delay. Karyotype analysis identified abnormalities of chromosome 9 short arm, and high-throughput sequencing found 9p24.3-9p23 deletion and 9p23-9p13.1 duplication. Her parents had a normal karyotype. Karyotype analysis combined with high-throughput sequencing is of great significance for improving the efficiency of etiological diagnosis in children with motor developmental delay or multiple congenital deformities and mental retardation.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(1): 52-55]

Key words: Karyotype analysis; High-throughput sequencing; Chromosome 9 abnormality; Child

9号染色体短臂区域缺失或者重复的患者常表现出一系列临床症状,包括孤独症、智力障碍、精神运动发育迟缓,颅面部畸形(长人中、眼球突出、器官间距过远和睑裂下斜)以及心脏、生殖系统和骨骼畸形(如手指短和小手指侧弯)等。本文报道1例9号染色体短臂同时存在重复及末端缺失患儿的细胞遗传学特点,并探讨应用核型分析结合高通量测序技术对精神运动发育迟缓患者进行诊断的可行性,为9号染色体短臂异常的诊断和咨询提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

患儿,女,6个月,因竖头不稳、不能翻身等症状就诊。患儿宫内30周时B超显示后颅窝池增宽、脑积水。患儿为第2胎,足月顺产出生,出生胎龄40⁺³周,出生体重3.2 kg,身长51 cm,无窒息史。父母非近亲结婚,患儿出生时父母年龄均为33岁。患儿有一姐姐,健康。家族中否认类似病史及遗传性疾病史。体格检查:T 36℃,

[收稿日期] 2017-08-23; [接受日期] 2017-11-27

[基金项目] 柳州市科学研究与技术开发计划项目研究成果资助(2014G020404); 广西省卫生厅项目(Z2015192)。

[作者简介] 陆碧玉,女,本科,主管技师。

[通信作者] 蔡稔,女,主任医师。

P 120 次/min, R 40 次/min, BP 77/36 mm Hg, 体重 8.2 kg, 身高 64.3 cm, 头围 44 cm, 神清, 精神可, 不易逗笑, 呼吸平稳, 皮肤红润, 竖头不稳, 眼距宽, 鼻梁低平, 外耳形态正常, 颈软, 胸廓对称无畸形, 心肺听诊无异常, 双手呈通贯掌, 四肢肌张力低, 肛门、外生殖器正常。辅助检查: 血常规及血糖、肝肾功能、心肌酶、电解质、甲状腺功能正常。X 线检查显示左耻骨上肢局部密度稍低, 不排除伪影。头部磁共振显示 T1WI 高信号稍模糊, 考虑脑髓鞘化延迟。

1.2 高通量测序检测染色体基因组拷贝数变异

取患儿及父母外周血, 按常规方法进行淋巴

细胞培养及染色体制备, 并进行 G 显带核型分析。运用高通量测序技术 (next generation sequencing, NGS) 检测染色体基因组拷贝数变异 (copy number variations, CNVs)。

2 结果

2.1 染色体核型分析结果

染色体核型分析显示存在一条 9 号染色体短臂异常, 核型为 46,XX,der(9)(?), 即该患儿存在一条衍生的 9 号染色体, 见图 1。患儿父母染色体核型分析均未见异常。提示患儿的 der(9) 为新发突变。

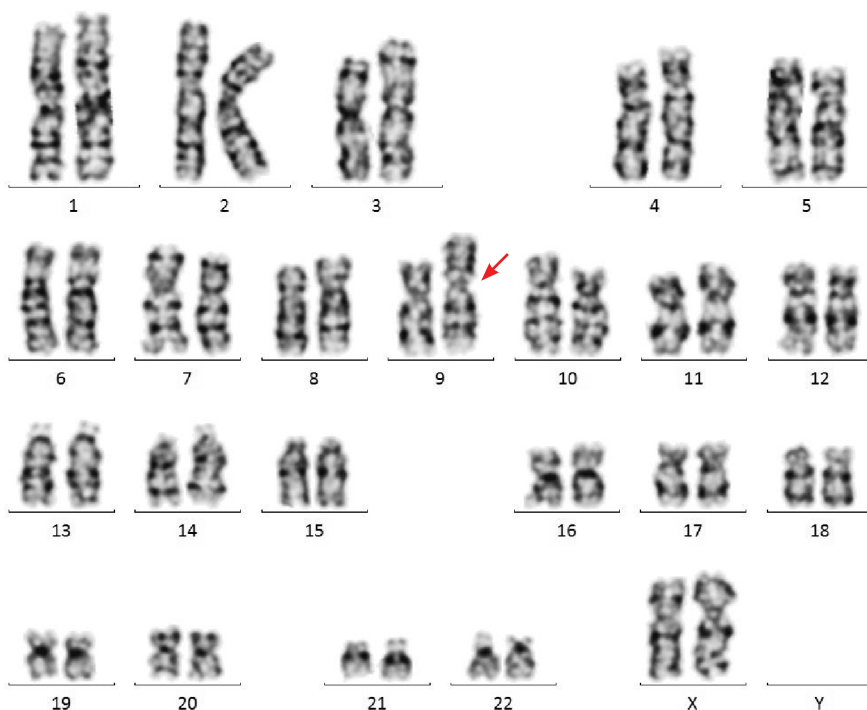


图 1 患儿染色体核型分析结果 患儿核型为 46,XX,der(9)(?), 箭头所指为衍生的 9 号染色体。

2.2 高通量测序结果

高通量测序发现患儿存在染色体基因组拷贝数变异: seq[hg19]del(9)(p24.3p23) (chr9:g.200001-9500000del) 和 seq[hg19]dup(9)(p23p13.1) (chr9:g.9500001-38960000dup), 缺失和重复的大小分别为 9.3 Mb 和 29.46 Mb, 同时还发现 8p11.1 约 0.44 Mb 的重复, 查阅相关文献及数据库发现染色体 8p 的重复为多态性、正常变异。

2.3 诊疗过程

患儿予康复训练, 一疗程后视、听反应较前

灵敏, 能追声源; 头部控制能力较前提高, 可自主竖头、俯卧抬头 90°。

3 讨论

迄今为止人类孟德尔遗传在线记录了以智力障碍为特征的遗传病 1045 种, 而智力障碍和发育迟缓的病因 20% 为染色体异常^[1]。因此对发育迟缓患儿行外周血染色体核型分析有助于明确病因。本研究患儿表现为运动发育落后, 染色体核型分

析证实存在染色体异常: 46,XX,der(9)(?)。患儿仅存在一条9号染色体短臂异常,因此推测此异常可能为衍生片段,其父母可能是该片段平衡异位的携带者,进而对患儿父母进行染色体核型分析,均未发现异常,证实患儿的9号染色体短臂异常为新发异常。为进一步明确患儿9号染色体短臂异常的来源,运用NGS技术进行检测,进一步明确了患儿9号染色体异常为自身短臂的重复和缺失: p23p13.1重复29.46 Mb和p24.3p23缺失9.3 Mb。染色体重复与缺失产生的原因可能与染色体断裂、端粒丢失导致染色体自我连接、形成环状染色体有关,复制后若姐妹染色单体之间发生交换则在有丝分裂后期可以形成染色体桥,附着在纺锤丝上的着丝粒仍向两极移动导致桥的断裂,最终导致染色体的重复和缺失。

1970年,Rethore等^[2]首先用显带技术证实9p三体核型,并描述了三体综合征的临床特征。至今已报道的9p三体或9p部分三体综合征约有150余例,是比较常见的常染色体异常综合征。1985年Wilson等^[3]研究发现,9p三体的临床严重程度与9号染色体短臂的重复长度成正相关。9p缺失综合征首次报道于1973年,断点位于9p21-p24区域,aCGH和荧光原位杂交的应用能将9p缺失综合征的断点区域细化至9p22.2-23,但缺失部位不同、临床表现各不相同^[4-7]。9号染色体短臂区域缺失或者重复的患者常表现出一系列临床症状,包括孤独症、智力障碍、精神运动发育迟缓,颅面部畸形(长人中、眼球突出、器官间距过远和睑裂下斜)以及心脏、生殖系统和骨骼畸形等(手指短和小手指先天侧弯)。

与本文重复片段相近的报道有Abu-Amero等^[8]报道的9p13.1-9p24.3三体病例,除上述9号染色体短臂区域缺失或者重复的临床表现外,还表现有癫痫和自闭症。Amasdl等^[9]报道1例9p24-9p12重复的2岁女性患者,除了异常的颅面部特征和肢体异常外,还表现有低血压和生长激素缺乏、IGF-1水平降低等。Hou等^[10]报道缺失片段与本例相近的1例9岁男性患儿,aCGH显示arr 9p24.3p23 (271,257-12,048,612bp) × 1的11.78 Mb缺失,其中包括DMRT1、DMRT2、TYRP1、CER1、DMRT3和KDM4C基因,患者表现为典型的运动、智力发育落后以及多动症,头部磁共振

显示轻度脑积水。Onesimo等^[11]报道,9p24.1-pter缺失患者主要表现为特殊面容、先天性心脏病、发育迟缓、癫痫和行为问题,男性患者可能出现性反转或性腺发育不全等。9p缺失综合征的胎儿超声异常包括外生殖器模糊难辨和性反转、单脐动脉、宫内生长受限、脐膨出、脑室增宽、颈项透明厚度增加等^[12-15],以外生殖器畸形比较常见。而杨尧等^[16]报道1例9号和11号染色体易位患者,核型为45,XX,psu dic(11;9)(p15;p24),全基因组分析提示9p24.3-9p23区域缺失和9p23-9p21.2区域重复,主要症状为孤独症和智力障碍。

经查询DGV、DECIPHER、PubMed及国内数据库未发现与本研究病例核型和测序结果完全一致的报道。本例患儿宫内30周时B超显示后颅窝池增宽、脑积水,与9p缺失综合征的胎儿超声异常表现相似,出生后表现出发育迟缓,颅面部及骨骼畸形未见,但患者仅6个月,需要追踪是否存在神经、精神以及生殖器的发育异常。

综上所述,本研究采用核型分析结合高通量测序的方法对1例运动发育落后的患儿明确了9p重复和缺失的区域、片段大小及包含的基因。高通量测序方法能够高分辨、高通量和高准确性地检测出常规核型分析无法检测到的亚显微水平染色体畸变以及基因拷贝数的变异。将高通量测序应用于临床,对于提高运动发育落后或多发先天畸形和智力落后患者的诊断效率具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Frints SG, Froyen G, Marynen P, et al. X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms[J]. Clin Genet, 2002, 62(6): 423-432.
- [2] Rethore MO, Larget-Piet L, Abonyi D, et al. 4 cases of trisomy for the short arm of chromosome 9. Individualization of a new morbid entity[J]. Ann Genet, 1970, 13(4): 217-232.
- [3] Wilson GN, Raj A, Baker D. The phenotypic and cytogenetic spectrum of partial trisomy 9[J]. Am J Med Genet, 1985, 20(2): 277-282.
- [4] Huret JL, Leonard C, Forestier B, et al. Eleven new cases of del(9p) and features from 80 cases[J]. J Med Genet, 1988, 25(11): 741-749.
- [5] Swinkels ME, Simons A, Smeets DF, et al. Clinical and cytogenetic characterization of 13 Dutch patients with deletion 9p syndrome: delineation of the critical region for a consensus phenotype[J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A(11): 1430-1438.
- [6] Yang HX, Feng JZ, Wei SY, et al. Chromosome karyotype

- analysis of umbilical blood samples in 2036 newborns[J]. Int Reprod Health Fam Plan, 2014, 33: 478-480.
- [7] Zeitlin J, Mohangoo A, Cuttini M, et al. The European perinatal health report: comparing the health and care of pregnant women and newborn babies in Europe[J]. J Epidemiol Community Health, 2009, 63(9): 681-682.
- [8] Abu-Amero KK, Hellani AM, Salih MA, et al. A de novo marker chromosome derived from 9p in a patient with 9p partial duplication syndrome and autism features: genotype-phenotype correlation[J]. BMC Med Genet, 2010, 11: 135.
- [9] Amasdl S, Natiq A, Elalaoui SC, et al. Insulin-like growth factor type 1 deficiency in a Moroccan patient with de novo inverted duplication 9p24p12 and developmental delay: a case report[J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1): 122.
- [10] Hou QF, Wu D, Chu Y, et al. Clinical findings and molecular cytogenetic study of de novo pure chromosome 9p deletion: Pre and postnatal diagnosis[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(6): 867-870.
- [11] Onesimo R, Orteschi D, Scalzone M, et al. Chromosome 9p deletion syndrome and sex reversal: novel findings and redefinition of the critically deleted regions[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(9): 2266-2271.
- [12] Vialard F, Ottolenghi C, Gonzales M, et al. Deletion of 9p associated with gonadal dysfunction in 46,XY but not in 46,XX human fetuses[J]. J Med Genet, 2002, 39(7): 514-518.
- [13] Witters I, Vermeesch JR, Moerman PH, et al. Partial trisomy 3p/monosomy 9p with sex reversal[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004, 23(4): 418-419.
- [14] Chen CP, Lin CL, Chen LL, et al. Prenatal diagnosis of mosaic ringchromosome 9[J]. Prenat Diagn, 2006, 26(9): 870-871.
- [15] Hou WC, Chen CP, Hwang KS, et al. Prenatal diagnosis of a de novo 9p terminal chromosomal deletion in a fetus with major congenital anomalies[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(4): 602-605.
- [16] 杨尧, 王芳, 王春枝, 等. 孤独症患儿1例遗传学分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(10): 893-895.
- (本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

本刊关于实验动物样本数的规定

为了提高杂志的学术质量,《中国当代儿科杂志》决定从2016年8月起,对凡是在本刊刊出的动物实验研究论文中实验动物样本数做出如下规定,请广大作者注意并严格执行。对于未达到以下要求的动物实验性文章投稿,本刊则一律不再接收。

- (1) 活体动物实验每组动物数不得少于8只;
- (2) 对于细胞或分子水平检测方法,可适当放宽对样本数的要求,如:PCR法检测mRNA水平,每个单元组的样本数不得少于6例;Western blot法检测蛋白水平,每个单元组的样本数不得少于3例;
- (3) 组织切片,要求每个样本组织的切片数不得少于3张,每张切片随机观察视野不得少于5个。

《中国当代儿科杂志》编辑部
2018年1月