

· 案例分析 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.037

## 父源性 t(8;22) 导致胎儿 8p 部分单体及 22q 部分三体 1 例\*

庄建龙, 张娜<sup>△</sup>, 曾书红, 江裔颖, 王元白

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: 自然流产; Turner 综合征; 8p23.1 缺失综合征; 22q13 重复综合征; 产前诊断

中图分类号: R714.7

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2022)15-2154-04

自然流产是指妊娠不到 28 周、胎儿体质量不足 1 000 g 而妊娠自行终止<sup>[1]</sup>。连续发生 2 次及 2 次以上的自然流产, 临床上定义为复发性流产。自然流产病因复杂, 包括胚胎因素、母体因素、环境因素和免疫功能异常等。其中, 50%~60% 的自然流产与胚胎染色体异常相关, 主要包括染色体数目异常、染色体结构异常、拷贝数变异(CNVs)和嵌合体等<sup>[2-3]</sup>。单核苷酸多态性微阵列(SNP array)检测技术能够在全基因组范围内检测染色体 CNVs, 并能够识别杂合性缺失(LOH)、单亲二倍体(UPD)和三倍体, 在自然流产遗传病因诊断中具有明显优势<sup>[4-6]</sup>。本研究通过 SNP array 检测技术明确 1 例原因不明自然流产孕妇的遗传学病因, 并对该家系进行遗传咨询及下一胎的产前诊断, 现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 孕妇, 30 岁, 孕 3 产 0, 于孕 2<sup>+</sup>月自然流产 2 次, 签署知情书后, 留取第 2 次胎儿自然流产绒毛组织行遗传学病因诊断。孕妇与丈夫系非近亲结婚, 否认家族遗传病史。本次妊娠为植入前遗传病诊断辅助生殖, 于孕 16<sup>+</sup>周至本院产前诊断中心咨询, 胎儿超声检查未见异常。本次妊娠孕 1<sup>+</sup>月出现先兆流产, 予黄体酮安胎治疗。经遗传咨询并签署知情同意后, 采集父母外周血及胎儿羊水行常规染色体核型分析及 SNP array 检测。本研究经本院医学伦理委员会批准(2020No. 31)。

## 1.2 方法

**1.2.1 外周血及羊水染色体核型分析** 采集父母外周血 2 mL, 肝素抗凝, 接种于外周血淋巴细胞培养基, 采集孕妇羊水 20 mL, 接种于羊水培养基中, 置 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 环境中培养 7~10 d, 通过自动染色体收获系统 Sinochrome Chromprep II (上海乐晨生物科技有限公司)进行染色体制备, 将染色体制备后悬液进行滴片、烤片, 经吉姆萨染液染色后进行核型分析。染色体核型分析及命名参照 ISCN2020。

**1.2.2 羊水及外周血全基因组 DNA 提取** 收集胎

儿流产绒毛组织, 父母外周血血样及该家系下一胎羊水标本, 使用 QIAamp DNA Blood Kit (德国 QIAGEN 公司)试剂盒抽提 DNA, 抽提方法参照 QIAamp DNA Blood Kit Handbook(www.qiagen.com)。

**1.2.3 SNP array 检测及结果判读** 使用 Affymetrix CytoScanTM 750K 芯片、扩增试剂盒(美国 Life Technologies 公司)、纯化杂交试剂盒(美国 Life Technologies 公司), 参照 Affymetrix CytoScan Assay USER GUIDE(<http://www.thermofisher.com>)进行酶切、连接、扩增、纯化、片段化标记、杂交, 以及扫描和分析, 3 d 后得到所有实验结果。参照 DGV (<http://dgv.tcag.ca/dgv>)、OMIM (<https://omim.org/>)、DECIPHER (<https://www.deciphergenomics.org/>)、PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)等数据库进行 CNVs 结果致病性判读。

## 2 结果

**2.1 外周血染色体核型分析结果** 父母染色体核型分析结果显示, 母亲染色体核型为 46, XX, 父亲染色体核型分析结果提示 8 号染色体和 22 号染色体平衡易位, 核型为 46, XY, t(8;22)(p21.1;q13.1)。见图 1。

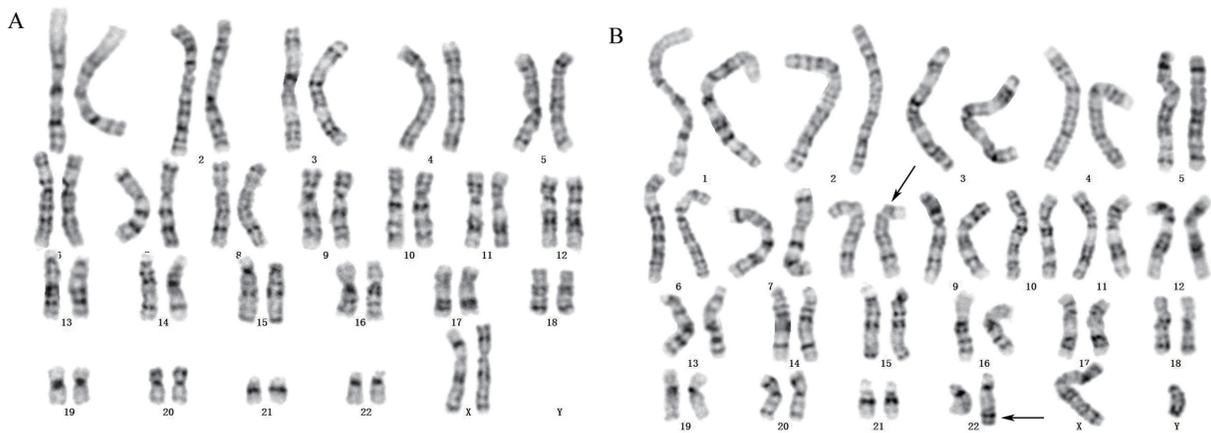
**2.2 胎儿流产绒毛组织及父母 SNP array 检测结果** 胎儿流产绒毛组织 SNP array 检测结果显示, X 染色体缺失, 染色体核型为 45, X。同时, 8 号染色体 8p21.1p23.3 区段存在 28.5 Mb 片段的缺失, 内含 GATA4(600576)等 133 个 OMIM 基因, 该片段涉及 8p23.1 缺失综合征疾病区域, 临床表型包括先天性心脏病、先天性膈疝、发育迟缓、隐睾、多动症、智力障碍等。因此, 该片段缺失做致病性判读。另外, 在 22 号染色体 22q13.1q13.33 区段存在 11.0 Mb 片段的重复, 内含 SHANK3(606230)、FBLN1(135820)等 102 个 OMIM 基因, 涉及 22q13 重复综合征疾病区域, 临床表型包括发育迟缓、学习障碍、躁郁症、多动症、食欲过盛等。查询数据库显示, 已有小于该片段重复与

\* 基金项目:福建省卫生健康科技计划项目(2020QNB045)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zn0402003@qq.com。

全身发育迟缓 (nsv534562)、小头畸形 (nsv530206)、无脑回畸形 (nsv995177)、面容异常 (nsv534132) 等临床表型相关的病例报道, 该片段重复致病性可能性大。此外, 在 18 号染色体 18p11. 23p11. 31 区段存在 1.1 Mb 片段的重复, 包含 LAMA1 (150320) 等 3 个 OMIM 基因, 查询 DECIPHER 数据库, 有大于该片段重复无临床表型的病例报道 (DECIPHER ID: 268282、370909、268116), 也有小于该片段重复与生长发育迟缓、智力低下、语言发育迟缓、行为异常、房间隔缺损等临床表型相关的病例报道 (DECIPHER

ID: 251890、252391、270767、318327、276691)。因此, 该片段重复临床意义尚不明确。另外, 父母 SNP array 检测结果未见异常, 提示上述 CNVs 为新发突变。  
**2.3 家系下一胎产前诊断结果及分娩后随访** 本次妊娠, 胎儿羊水细胞染色体核型分析结果显示胎儿染色体未见明显异常。同时, SNP array 检测结果显示胎儿全基因组未见 CNVs。经遗传咨询及进一步超声随访, 未见其他异常。足月分娩一男婴, 随访未见异常。



注: A 为母亲染色体核型结果; B 为父亲染色体核型分析结果, 箭头指示平衡易位染色体。

图 1 父母染色体核型分析结果

### 3 讨论

自然流产在妊娠人群中的发生率高达 10% ~ 15%, 且 50% 左右由染色体异常所致, 且绝大多数为染色体数目异常, 其次为 CNVs 和 UPD<sup>[7]</sup>。本研究报道了 1 例 Turner 综合征合并其他微缺失/微重复综合征导致的孕早期自然流产, 同时分析其遗传学病因, 并对该家系下一胎行产前诊断。

Turner 综合征是最常见的性染色体数目异常导致的疾病, 以性发育幼稚、身材矮小、肘外翻为典型特征, 其发生率约占活产女婴的 1/2 500<sup>[8]</sup>。研究认为, SHOX 基因缺失是导致 Turner 综合征患者矮小的主要原因。SHOX 基因位于部分拟常染色体区域远端 (Xp22. 33 和 Ypll. 32), 在四肢中段, 特别是在肘和膝处高表达, 具有明确的单倍剂量不足效应。有相关研究表明, SHOX 基因突变/缺失与拟常染色体显性遗传的 Leri-Weill 软骨骨生成障碍疾病相关, 临床表型包括不同程度的身材矮小、肢体中部不规则缩短、马德隆畸形等<sup>[9]</sup>。研究显示, Turner 综合征通常导致胎儿在胚胎期不易存活, 其存活率约 1%<sup>[10]</sup>。已有研究发现, 自然流产标本能够检出较多 X 染色体单体异常<sup>[11-14]</sup>。其中, 袁海明等<sup>[13]</sup>对 440 例自然流产标本进行染色体微阵列技术检测, 检出染色体数目异常 129 例, 其中 Turner 综合征 17 例, 仅次于 16-三体综合

征。杨宇霞等<sup>[14]</sup>的研究应用 SNP array 检测技术分析 520 份早孕期流产标本, 结果显示以非整倍体检出为主, 其中 Turner 综合征最常见。

8p23. 1 缺失综合征是一种罕见累及多个系统的疾病, 具有高外显率和可变的表型谱, 主要临床表型包括先天性心脏病、行为问题、小头畸形、隐睾、多动症、智力障碍等<sup>[15-16]</sup>。其中, 先天性心脏病为其典型的临床特征, 主要包括房间隔缺损和肺动脉狭窄。研究显示, GATA4 基因可能为先天性心脏病的致病基因, 该基因突变/缺失与常染色体显性遗传的法洛四联症等疾病相关。且在大多数存在心脏异常的 8p23. 1 缺失患者中发现 GATA4 基因缺失<sup>[15, 17]</sup>。此外, 研究显示 GATA4 基因突变表现出非典型心脏病, 主要表型为房间隔缺损<sup>[18]</sup>。因此, 提示 GATA4 基因参与了心脏器官的发育, 8p23. 1 缺失综合征可能是胎儿自然流产的重要因素。另外, 有研究显示, 在自然流产胚胎组织中发现 2 例 8p 部分缺失, 均包含 8p23. 1 缺失综合征<sup>[19]</sup>。阳鑫妙等<sup>[11]</sup>在自然流产绒毛组织中检出 1 例 35 Mb 单纯性 8p12p23. 3 缺失, 涉及 8p23. 1 缺失综合征。此外, 最近的一项研究在 3 例自然流产的标本中发现了 8p 部分单体, 同样涉及 8p23. 1 缺失综合征<sup>[20]</sup>。综上, 8p23. 1 缺失综合征可能涉及胚胎发育期的关键基因, 从而导致了孕早期的

自然流产。

22q13 缺失综合征或 Phelan-McDermid 综合征是一种被广泛报道的综合征,其与神经发育障碍有关,通常表现为发育延迟、肌张力低下、言语延迟或缺失、自闭症样行为及面部畸形等<sup>[21]</sup>。而 22q13 重复综合征是一种较为罕见的染色体异常,其临床表型包括发育迟缓、学习障碍、躁郁症、多动症、食欲过盛等<sup>[22-24]</sup>。目前,鲜见 22q13 重复综合征引起胎儿自然流产的相关报道。本研究还在 18 号染色体 18p11.31p11.23 区段检出 1.1 Mb 片段的重复,包含 LAMA1 基因,该基因突变与常染色体隐性遗传的 Poretti-Boltshauser 综合征疾病相关,临床表型包括小脑发育不良、眼部异常等。查询数据库显示,有大于该片段重复无临床表型的病例报道,也有小于该片段重复病例出现临床表型。因此,18p11.31p11.23 重复临床意义尚不明确。有两项独立的研究报道了两例胎儿自然流产组织检出单纯性 18p11.31p11.23 重复,重复范围相同<sup>[14,25]</sup>。但是也有研究显示,胎儿存在 LAMA1 基因的重复,但其生长发育正常<sup>[26]</sup>。因此,18p11.31p11.23 重复及 22q13 重复是否是导致胎儿自然流产的直接原因有待进一步探讨。

综上所述,本研究分析了 1 例原因不明自然流产的遗传学病因是由父亲染色体平衡易位所致,研究结果显示 Turner 综合征和 8p23.1 缺失综合征可能是导致此次胎儿自然流产的病因。另外,本研究进一步支持了染色体微阵列技术在胎儿自然流产的遗传学病因诊断中的应用价值。

## 参考文献

- [1] 彭继苹,袁海明.染色体微阵列分析技术在 2 600 例流产物中的应用[J].遗传,2018,40(9):779-788.
- [2] VAN DEN BERG M M, VAN MAARLE M C, VAN WELY M, et al. Genetics of early miscarriage[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(12): 1951-1959.
- [3] RAI R, REGAN L. Recurrent miscarriage[J]. Lancet, 2006, 368(9535): 601-611.
- [4] DUGOFF L, NORTON M E, KULLER J A. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(4): 2-9.
- [5] BREMAN A, PURSLEY A N, HIXSON P, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in a diagnostic laboratory; experience with >1 000 cases and review of the literature[J]. Prenat Diagn, 2012, 32(4): 351-361.
- [6] GANAPATHI M, NAHUM O, LEVY B. Prenatal diagnosis using chromosomal SNP microarrays[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1885: 187-205.
- [7] GODDIJN M, LESCHOT N J. Genetic aspects of miscarriage[J]. Baillieres Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol, 2000, 14(5): 855-865.
- [8] BOUET P E, GODBOUT A, EL HACHEM H, et al. Fertility and pregnancy in turner syndrome[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2016, 38(8): 712-718.
- [9] SKUPLIK I, BENITO-SANZ S, ROSIN J M, et al. Identification of a limb enhancer that is removed by pathogenic deletions downstream of the SHOX gene[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14292.
- [10] JENNIFER B M B, FRACP Turner syndrome in childhood and adolescence[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002, 6(3): 465-482.
- [11] 阳鑫妙,李雯雯,沈国松,等.42 例自然流产组织的单核苷酸多态性微阵列芯片分析[J].中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 400-402.
- [12] 熊佳丽,王晶,董一善,等.染色体微阵列技术在复发性流产病因诊断中的应用[J].中国现代医学杂志, 2018, 28(31): 37-41.
- [13] 袁海明,陈梦帆,邓小燕,等.染色体微阵列技术在自然流产病因诊断中的应用[J].中华医学遗传学杂志, 2016, 33(4): 442-446.
- [14] 杨宇霞,屈素真,王莉,等.早孕期流产胎儿绒毛组织的遗传学分析[J].中华医学遗传学杂志, 2019, 36(6): 547-551.
- [15] AKCAKAYA N H, CAPAN Ö Y, SCHULZ H, et al. De novo 8p23.1 deletion in a patient with absence epilepsy[J]. Epileptic Disord, 2017, 19(2): 217-221.
- [16] DEVRIENDT K, MATTHIJS G, VAN DAEL R, et al. Delineation of the critical deletion region for congenital heart defects, on chromosome 8p23.1[J]. Am J Hum Genet, 1999, 64(4): 1119-1126.
- [17] PEHLIVAN T, POBER B R, BRUECKNER M, et al. GATA4 haploinsufficiency in patients with interstitial deletion of chromosome region 8p23.1 and congenital heart disease[J]. Am J Med Genet, 1999, 83(3): 201-206.
- [18] GARG V, KATHIRIYA I S, BARNES R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5[J]. Nature, 2003, 424(6947): 443-447.
- [19] WANG Y, CHENG Q, MENG L, et al. Clinical application of SNP array analysis in first-trimester pregnancy loss: a prospective study[J]. Clin Genet, 2017, 91(6): 849-858.
- [20] ZHU X, LI J, ZHU Y, et al. Application of chromosomal microarray analysis in products of miscarriage[J]. Mol Cytogenet, 2018, 11: 44.
- [21] GIANNAKOPOULOS A, FRYSSIRA H, TZETIS M, et al. Central precocious puberty in a boy with 22q13 deletion syndrome and NOTCH-1 gene duplication[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(11): 1307-1311.
- [22] HAN K, HOLDER J L JR, SCHAAF C P, et al. SHANK3 overexpression causes manic-like behaviour with unique pharmacogenetic properties[J]. Nature, 2013, 503(7474): 72-77.

[23] OKAMOTO N, KUBOTA T, NAKAMURA Y, et al. 22q13 Microduplication in two patients with common clinical manifestations; a recognizable syndrome? [J]. Am J Med Genet A, 2007, 143(23):2804-2809.

[24] JOHANNESSEN M, HAUGEN I B, BAKKEN T L, et al. A 22q13. 33 duplication harbouring the SHANK3 gene: does it cause neuropsychiatric disorders? [J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(11):e228258.

[25] QU S, WANG L, CAI A, et al. Exploring the cause of

early miscarriage with SNP-array analysis and karyotyping[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(1):1-10.

[26] WANG R, ZHANG H, LI L, et al. Prenatal detection of interstitial 18p11. 31-p11. 22 microduplications: phenotypic diversity and literature review[J]. Prenat Diagn, 2019, 39(12):1120-1126.

(收稿日期:2021-11-16 修回日期:2022-03-08)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.038

## 肝脏单中心型 Castleman 病 1 例并文献复习

李锐<sup>1</sup>, 曹冠柏<sup>1</sup>, 吴俊<sup>1△</sup>, 罗卫庆<sup>2</sup>, 王德树<sup>1</sup>

1. 重庆市九龙坡区人民医院肝胆外科, 重庆 400050; 2. 树兰医疗(杭州)医院肝胆外科, 浙江杭州 310000

关键词: Castleman 病; 肝脏单中心型 Castleman 病

中图法分类号: R575

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2022)15-2157-04

Castleman 病(CD)又称血管滤泡性淋巴结增生症或巨大淋巴结病, 2018 年被列入国家卫生健康委员会等 5 个部门联合发布的《第一批罕见病》目录中, 该病病因不明<sup>[1]</sup>。CD 是淋巴细胞增殖导致淋巴结过度增大, 常见于胸部和颈部, 腹部少见, 肝脏罕见。在影像学上, 肝脏 CD 通常表现为单一的、边界清晰的软组织病变, 病变中钙化常见, 囊性变性和局灶性坏死少见。然而, 这些异常发现是非特异性的。因此, 仅凭 CT 扫描和 MRI 成像诊断肝脏 CD 仍然非常困难。本研究报告重庆市九龙坡区人民医院手术切除 1 例肝脏单中心型 CD, 结合文献复习, 阐述 CD 的临床特征及诊断治疗情况。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 女性患者, 45 岁, 因“右上腹疼痛 2 月”于 2021 年 9 月 13 入院。7 年前因宫外孕破裂出血行右侧卵巢及输卵管切除术。入院前 2 月开始出现右上腹疼痛, 起初疼痛轻微, 随着时间推移, 疼痛转为持续性, 有时需要服用止痛药后才能缓解。不伴有发热、盗汗、体质量下降及贫血。体格检查: 右上腹部轻度压痛, 无肌紧张及反跳痛。未发现浅表淋巴结肿大及肝脾肿大。

**1.2 实验室检查** 实验室检查结果如下, 血常规检查: 白细胞  $5 \times 10^9/L$ 、红细胞  $3.84 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 122 g/L、血小板计数  $299 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 55.8%、淋巴细胞百分比 26.0%。超敏 C 反应蛋白(全血)  $< 0.50 \text{ mg/L}$ 。肝功能及肾功能检查未见异常。空腹血糖 4.31 mmol/L。乙型肝炎(乙肝)表面抗原(-)、乙肝表面抗体(+)、乙肝 e 抗原(-)、乙肝 e 抗体(-)、乙肝核心抗体(+)、丙肝抗体(-)、

梅毒抗体(-)、梅毒血清试验(TRUST)(-)、人类免疫缺陷病毒(HIV)检测(-)。

**1.3 病理及影像学检查** 腹部超声检查: 肝脏形态大小正常, 包膜光滑, 边缘锐利, 血管纹理走行清晰, 肝右前叶上段见大小  $37 \text{ mm} \times 31 \text{ mm}$  低回声, 形态尚规则, 边界尚清, 其内可见强回声, 彩色多普勒超声: 未见明显血流信号。脾脏无肿大。

胸部 CT 平扫: 双侧胸廓对称, 胸廓骨质及胸壁软组织未见异常。双肺支气管血管束清晰, 双肺未见明确实质性病变, 气管支气管通畅, 双侧肺门及纵膈未见肿大淋巴结。腹部 CT 平扫: 肝脏大小、形态未见异常, 包膜光整, 肝 S8 段见类圆形低密度影, 边界清晰, 其内见多个结节状钙化灶。腹部 CT 增强扫描: 肝脏形态大小正常, 肝 S8 段见类圆形低密度影, 大小  $30 \text{ mm} \times 40 \text{ mm} \times 41 \text{ mm}$ , 内见结节状钙化影, 边缘尚清, 增强后强化。延伸扫描包膜强化, 实质明显减低。腹腔未发现淋巴结肿大或其他肿块, 见图 1~3。



注: 肝 S8 段见类圆形低密度影, 其内见多个结节状钙化灶。

图 1 腹部 CT 平扫

腹部 MRI 弥散加权成像: 肝 S8 段可见一类圆形稍长 T1 长 T2 信号影, 内见多个结节状长 T1 短 T2

△ 通信作者, E-mail: 250982470@qq.com.