

# 家系全基因组拷贝数变异测序检测诊断 13 号染色体微重复患儿的临床分析

徐丙杰, 许迎春, 李 薇, 徐建华, 李海浪

**【摘要】** 目的 对 13 号染色体微重复患儿进行遗传学病因研究, 并分析诊治过程, 提高临床认识。方法 报道 2018 年 11 月南京医科大学附属明基医院收治的 1 例表现为精神运动发育迟缓、难治性癫痫及反复呼吸道感染的 13 号染色体微重复患儿的临床资料, 对患儿持续地进行临床随访, 并采用家系全基因组拷贝数变异 (CNV) 测序 (Trio-CNVseq) 检测患儿及其父母的染色体基因微结构, 对可能出现的异常基因拷贝进行精确定位和定量。结果 患儿于生后 8 个月死亡。Trio-CNVseq 检测显示患儿染色体微重复, chr13q12. 12-q12. 12 (chr13; 23528440-24922980) 位置存在约 1. 39 Mb 的可能致病性 CNV, 患儿为单倍重复, 父亲为野生型, 母亲为野生型; CNV 区域涵盖 3 种明确的致病基因, 即  $\gamma$ -肌聚糖基因 (SGCG 基因)、线粒体中间肽酶基因 (MIPEP 基因) 以及痉挛性共济失调 Charlevoix-Saguenay 基因 (SACS 基因); chr13; 23528440-24922980 区域异常为尚未报道过的 13 号染色体微重复。结论 13 号染色体 (chr13; 23528440-24922980) 1. 39 Mb 微重复是患儿精神运动发育迟缓、难治性癫痫及反复感染的遗传学基础, Trio-CNVseq 能够准确地检测染色体的微小变异, 有助于临床医师及时明确病因、判断预后, 予以恰当治疗。

**【关键词】** 13 号染色体微重复; 家系全基因组拷贝数变异测序; 发育迟缓; 难治性癫痫; 反复感染

**【中图分类号】** R722. 11 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-271X (2021) 06-0651-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.06.020

## 0 引 言

新生儿的出生缺陷已逐渐成为婴儿死亡的主要原因和导致儿童残疾的重要原因之一, 我国是新生儿出生缺陷高发国家之一, 每年新增出生缺陷数高达 90 万例<sup>[1]</sup>。新生儿出生缺陷是指先天性结构或功能异常, 导致长期残疾, 对个人、家庭、医疗保健系统和社会产生不利影响, 其中大约 20% 的出生缺陷是由于染色体结构异常所致<sup>[2]</sup>。染色体某一区段结构的异常也称为拷贝数变异 (copy number variation, CNV), 分为微缺失和微重复两种, 可导致新生儿出现发育迟缓、智力残疾、自闭症、精神分裂症、肥胖和癫痫等复杂病症<sup>[3-4]</sup>。本文通过研究家系全基因组 CNV 测序 (Trio-CNVseq) 检测的报道 1 例临床表现为精神运动发育迟缓、难治性癫痫及反复感染的患儿, 通过 Trio-CNVseq 检测, 明确其遗传学基础为尚未见文献报道过的 13 号染色体微重复,

现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例介绍** 患儿, 女, 3 个月, 因“间断抽搐 2 个月, 咳喘 1 周余”于 2018 年 11 月入住我院, 该患儿系第 1 胎第 1 产, 胎龄 39<sup>+</sup>1 周, 因疑似“巨大儿”于我院进行剖宫产娩出, 出生体重 3900 g, Apgar 评分 10 分, 胸骨下段凹陷, 吸气时明显, 生后母婴同室, 母乳喂养, 父母非近亲结婚, 母亲体健, 父亲 14 岁左右发现听力受损; 患儿有一同父异母的哥哥, 6 岁, 体健; 患儿姑姑 2 岁时诊断为先天性听力障碍。生后 3 d 出现黄疸, 生后 7 d 血间接胆红素达最高值 (326  $\mu\text{mol/l}$ ), 血型 O 型 RH 阳性, 与母亲血型一致, 进行蓝光治疗, 生后 20 d 黄疸消退; 出生 1 个月后逐渐出现喂养困难, 主动吃奶少, 停母乳, 改用配方奶挤奶瓶喂养, 四肢活动少, 时有手抖, 经常双眼上翻, 不注视也不追视人与物; 生后 2 个月 20 天盖塞尔婴儿发展量表 (GESELL) 检查示发育迟缓 (相当于 5~7 周)。入院后检查: 血常规、肝肾功能、心肌酶及电解质正常; 头颅 MRI 示硬膜下间隙增宽; 动态脑电图示中央中线区优势的 2 Hz 左右尖慢综合

作者单位: 210019 南京, 南京医科大学附属明基医院儿科 (徐丙杰、许迎春、李 薇、徐建华、李海浪)

通信作者: 李海浪, E-mail: lhl. li@benqmedicalcenter. com

波爆发;遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸综合分析未见异常;经父母知情同意后,采集患儿及其父母 3 人外周血样,由北京智因东方转化医学研究中心通过高通量测序行 Trio-CNVseq 检测。初步诊断:1. 精神运动发育迟缓? 2. 难治性癫痫? 3. 急性毛细支气管炎。

**1.2 诊疗过程** 根据患儿临床症状,给予抗感染、雾化、德巴金、对症支持等对症治疗,10 d 好转出院,在门诊定期康复训练;生后 4 个月因“急性支气管炎”第 2 次住院,给予抗感染治疗,好转出院后继用德巴金控制癫痫;生后 6 个月因“间断发热 10 d,喘息 3 d”第 3 次住院,拟诊:支气管肺炎、婴儿贫血,为进一步控制病情,改为德巴金加开普兰联合控制癫痫,12 d 好转出院;生后 7 个月因“发热半天伴惊厥 1 次”第 4 次住院,拟诊:重症肺炎,给予抗感染及德巴金、开普兰、托吡酯联合控制癫痫,治疗 24 d 好转出院。

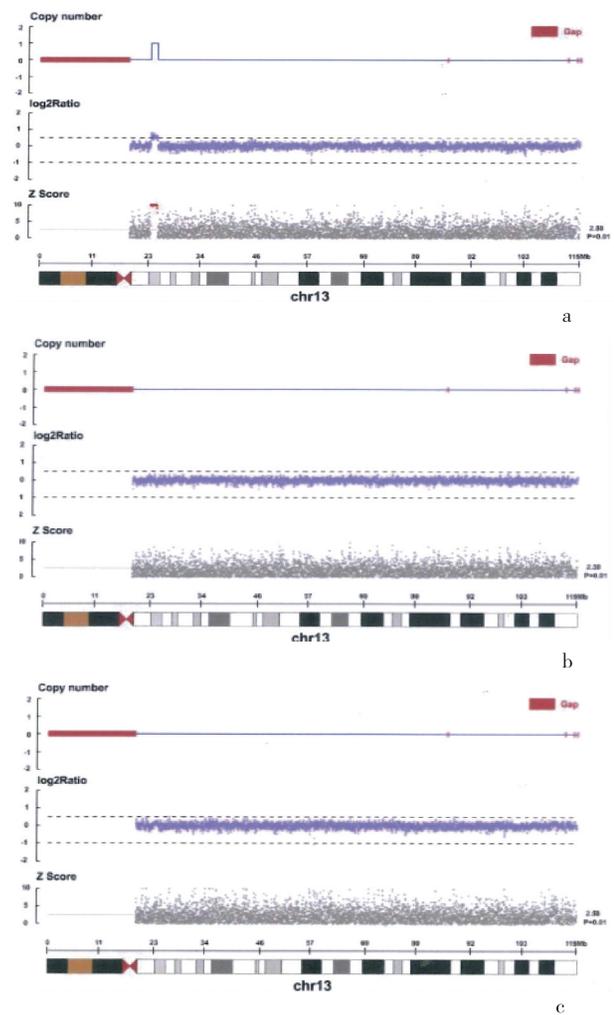
2019 年 7 月,患儿因“发育迟缓伴间断性抽搐 7 个月”第 5 次住院,患儿 8 个月不会抬头,不会翻身,四肢活动少,有时抽搐,不会抓握物,不与人对视,很少发声。偶有不自自主微笑,吃奶前有哭闹,哭声低弱,无呕吐,大小便无异常。入院查体:患儿呈嗜睡状,无特殊面容,全身软绵,不能竖头,刺激时口角颤抖,无哭声,双眼睁开时向上方斜视,面色苍白,颜面、四肢稍水肿,皮下脂肪薄,头型无异常,前囟 2 cm×2 cm,平软,咽充血,颈软,无抵抗,胸骨呈漏斗样凹陷,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性啰音,心律齐,心前区闻及收缩期杂音 II,腹软,稍膨隆,肝肋下 3 cm,质软,脾肋下刚及,四肢时有抽动,肌力 1 级,可见肌肉轻微收缩,脑膜刺激征阴性。入院检查血常规:白细胞  $2.49 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 47.4%,血红蛋白 88 g/L,血小板  $65 \times 10^9/L$ ,降钙素原 2.49 ng/mL。临床诊断:重症肺炎、感染性休克、难治性癫痫、精神运动发育迟缓、婴儿贫血。

**2 结 果**

**2.1 Trio-CNVseq 检测结果** ①患儿的染色体组成 46,XX,染色体数目正常。②患儿染色体微重复:chr13q12.12-q12.12 (chr13:23528440-24922980) 位置存在约 1.39 Mb 的可能致病性 CNV,为单倍重复,父母均为野生型,见图 1;CNV 类型为新发突变(*denovo*)。这一 CNV 区域中有 3 个致病基因分别为  $\gamma$ -肌聚糖基

因 (*SGCG* 基因)、线粒体中间肽酶基因 (*MIPEP* 基因)以及痉挛性共济失调 *Charlevoix-Saguenay* 基因 (*SACS* 基因)。

**2.2 转归** 患儿第 5 次住院,给予抗休克、抗感染、抗癫痫等治疗,病情无好转,按家长意愿予以放弃抢救,住院第 4 天呼吸心跳停止,宣布死亡。



a: 先症者(女,患者);b:父(正常);c:母(正常)

**图 1 13 号染色体微重复患儿及其父母在 chr13 染色体拷贝数分布图**

**3 讨 论**

染色体微缺失/微重复综合征患者染色体 DNN 缺失或者增加的片段长度通常为 1~3 Mb,其中微缺失的大多数表型效应是由几个关键基因或单个基因的单倍剂量不足引起,而微重复的大多数表型效应是由于一个或多个剂量敏感基因的改变或基因的完整性受到损伤所致<sup>[5]</sup>。目前有关微缺失的临床病例报道明显多于相应染色体微重复的临床

病例报道,而本病案为一例染色体微重复,具有很高的临床研究意义。本例患儿经 Trio-CNVseq 检测证实:chr13q12.12-q12.12 区域存在 1.39 Mb 的微重复,父母均为野生型,患儿 CNV 类型为单倍重复,这个 CNV 区域中有 3 个致病基因:SGCG 基因、MIPEP 基因以及痉挛性共济失调 SACS 基因,分别与 3 种人类遗传疾病数据库疾病相关联。

其中肌聚糖蛋白(sarcoglycan,SGC)为一组跨膜糖基化蛋白,分为 $\gamma$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 四个亚基,是构成肌营养不良糖蛋白复合体(dystrophin glycoprotein complex,DGC)的重要成分,广泛表达于骨骼肌、心肌和平滑肌,维持肌纤维膜结构稳定和调节细胞信号转导。SGCG 基因位于 13 号染色体的长臂(13q12.12),编码 SGC 蛋白 $\gamma$ -亚基,当其发生突变会导致肢带型肌营养不良 2C 型(OMIM:253700),临床症状主要表现为进行性加重的肌无力、肌萎缩,病程晚期由于呼吸肌与心肌受累,出现呼吸衰竭和(或)心力衰竭,是患者死亡的重要原因<sup>[6-7]</sup>。MIPEP 基因是线粒体中间肽酶(Mitochondrial intermediate peptidase,MIP)的编码基因,在心脏、大脑、骨骼肌和胰腺中高水平表达,该基因变异导致联合氧化磷酸化缺陷 31 型(COCPD 31, OMIM:617228),是一种由线粒体氧化磷酸化系统紊乱导致的常染色体遗传的临床异质性多系统疾病,一般于出生时或出生后发病,出现早发性心肌病和神经系统损伤,临床特征有生长发育迟缓、癫痫、乳酸性酸中毒、脑病、心肌病、肝功能异常<sup>[8]</sup>。SACS 基因位于 13q12.12,编码 Sacsin 蛋白,该蛋白在成纤维细胞、大脑神经元尤其小脑浦肯野细胞以及骨骼肌中高表达,目前认为 SACS 是唯一发生致病性突变后导致常染色体隐性遗传性痉挛性共济失调(autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay,ARSACS)(OMIM:270550)的基因<sup>[9]</sup>。该种疾病是一种早发型遗传性神经退行性疾病,主要临床表现为儿童期发病的小脑性共济失调、锥体束征受累、周围神经病变三联征,病情缓慢进展<sup>[10]</sup>。

再结合本病例中患儿的主要临床表现:精神运动发育迟缓、明显智能障碍、难治性癫痫及反复呼吸道感染,同时伴有喂养困难、肌无力、眼球活动障碍,最终于生后 8 个月死于呼吸心脏功能衰竭,与上述 3 个致病基因变异所致的疾病有许多相似之处。这与家系全基因组拷贝数变异测序证实患儿 13 号

染色体微重复区域涵盖这 3 个致病基因是一致的,同时也有助于说明患儿病情与预后较单一基因致病严重的原因。搜索相关文献,13 号染色体微重复区域涵盖的另外 6 个基因 ANKRD20A19P、CIQTNF9、CIQTNF9B、CIQTNF9B-AS1、APATA13、TNFRSF19 目前未有报道致病且无 ClinGen 基因库注释,是否致病待进一步研究和探索。

#### 【参考文献】

- [1] Mohammadzadeh A, Akbaroghli S, Aghaei-Moghadam E, et al. Investigation of Chromosomal Abnormalities and Microdeletion/Microduplication(s) in Fifty Iranian Patients with Multiple Congenital Anomalies[J]. Cell J, 2019, 21(3): 337-349.
- [2] Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014[J]. Birth Defects Res, 2019, 111(18): 1420-1435.
- [3] Ye D, Zaidi AA, Tomaszewicz M, et al. High Levels of Copy Number Variation of Ampliconic Genes across Major Human Y Haplogroups[J]. Genome Biol Evol, 2018, 10(5): 1333-1350.
- [4] Zmienko A, Marszalek-Zenczak M, Wojciechowski P, et al. AthCNV: A Map of DNA Copy Number Variations in the Arabidopsis Genome[J]. Plant Cell, 2020, 32(6): 1797-1819.
- [5] Mohammadzadeh A, Akbaroghli S, Aghaei-Moghadam E, et al. Investigation of Chromosomal Abnormalities and Microdeletion/Microduplication(s) in Fifty Iranian Patients with Multiple Congenital Anomalies[J]. Cell J, 2019, 21(3): 337-349.
- [6] Lu YP, Song XQ, Ji G, et al. Identification of a novel SGCA missense mutation in a case of limb-girdle muscular dystrophy 2D with the absence of four sarcoglycan proteins[J]. Neuropathology, 2019, 39(3): 207-211.
- [7] DiCapua D, Patwa H. Puerto Rican founder mutation G787A in the SGCG gene: a case report of 2 siblings with LGMD 2C[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2014, 15(3): 105-107.
- [8] Eldomery MK, Akdemir ZC, Vögtle FN, et al. MIPEP recessive variants cause a syndrome of left ventricular non-compaction, hypotonia, and infantile death[J]. Genome Med, 2016, 8(1): 106.
- [9] Pilliod J, Moutton S, Lavie J, et al. New practical definitions for the diagnosis of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay[J]. Ann Neurol, 2015, 78(6): 871-886.
- [10] Palmio J, Karppa M, Baumann P, et al. Novel compound heterozygous mutation in SACS gene leads to a milder autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, ARSACS, in a Finnish family[J]. Clin Case Rep, 2016, 4(12): 1151-1156.

(收稿日期:2021-01-21; 修回日期:2021-04-20)

(责任编辑:叶华珍)