

一例1q41q44重复及3p26.2p26.1缺失患儿的表型与遗传学分析

刘 慧^{1,2}, 杨成青¹, 易 致¹, 宋振凤¹, 李 菲¹, 薛 姣¹, 刘凯璇¹, 张 颖^{1*}

¹青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛

²青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘 要

目的: 探讨1例发育落后患儿染色体拷贝数变异的性质及来源, 分析基因型与疾病表型的相关性。方法: 应用常规G显带分析患儿及其父母的外周血染色体核型, 并对患儿进行二代测序(next generation sequencing, NGS)检测。结果: 染色体G显带核型分析显示患儿存在染色体结构异常, 核型描述为46, XX, -3, +der (3), t (1; 3) (q41; p26.1), 其父亲染色体核型为46, XY, t (1; 3) (q32; p25), 其母亲核型未见异常。NGS检测显示患儿染色体1q41q44区存在约29.093 Mb的重复, 3p26.2p26.1区存在约1.717 Mb的缺失。结论: 患儿染色体异常是来自其父亲的平衡易位。1q41q44重复及3p26.2p26.1缺失是导致患儿表型异常的遗传学病因。

关键词

1q41q44重复, 3p26.2p26.1缺失, 二代测序, 拷贝数变异

Phenotypic and Genetic Analysis of a Child with 1q41q44 Duplication and 3p26.2p26.1 Deletion

Hui Liu^{1,2}, Chengqing Yang¹, Zhi Yi¹, Zhenfeng Song¹, Fei Li¹, Jiao Xue¹, Kaixuan Liu¹, Ying Zhang^{1*}

¹Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 刘慧, 杨成青, 易致, 宋振凤, 李菲, 薛姣, 刘凯璇, 张颖. 一例 1q41q44 重复及 3p26.2p26.1 缺失患儿的表型与遗传学分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1717-1723. DOI: 10.12677/acm.2024.143899

Abstract

Objective: To explore the nature and origin of chromosome copy number variants (CNVs) in a child with developmental retardation, analyse the correlation between genotype and phenotype of the disease. **Methods:** The karyotypes of peripheral blood of the child and her parents were analyzed by routine G-banded chromosomal analysis. Genome DNA was analyzed by next generation sequencing (NGS). **Results:** Routine G-banded chromosomal analysis showed that there were structural abnormalities of the child, and her karyotype was 46, XX, -3, + der (3), t (1; 3) (q41; p26.1). The karyotype of her father was 46, XY, t (1; 3) (q32; p25), while the karyotype of her mother was normal. NGS analysis of the child showed a 29.093 Mb duplication at 1q41q44 and a 1.717 Mb deletion at 3p26.2p26.1. **Conclusion:** Chromosome abnormality of the patient is due to the balanced translocation of her father. Duplication of 1q41q44 and deletion of 3p26.2p26.1 are the genetic causes of the abnormal phenotype of the patient.

Keywords

1q41q44 Duplication, 3p26.2p26.1 Deletion, Next Generation Sequencing, Copy Number Variant

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

染色体病是由于先天性染色体数目和(或)结构畸变而形成的疾病,常造成机体多发畸形、智力低下、生长发育迟缓和多系统的功能障碍等。染色体易位可分为平衡易位和非平衡易位两类,遗传物质仅仅发生结构重排而无量的增减为平衡易位,反之则为非平衡易位。平衡易位携带者有 16/18 的机会产生染色体异常的配子,可能引发流产,或后代畸形、发育落后及智力障碍等,因此准确诊断先证者染色体结果异常及发现非平衡易位携带者对于患儿预后及产前诊断等均具有重要的意义。我们应用外周血染色体核型分析和二代测序(next generation sequencing, NGS)对 1 例发育落后的患儿进行了检测,明确了其染色体拷贝数变异的情况并分析了基因型与表型的相关性。

2. 对象与方法

2.1. 对象

患儿,女,2岁,因“发现发育落后近2年”入院,患儿系G2P2,母孕38顺产,出生体重3100g,身长50cm,头围35cm,生后Apgar评分均为10分,生后2天因“新生儿肺炎”于当地医院新生儿科住院治疗。运动发育方面患儿7个月抬头,8个月翻身,8个半月会坐,10个月会爬,1岁半能扶走,目前不能独走,蹲下后不能站立。语言发育方面生后至今不会喊爸妈,仅能“嗯、啊”等单音发声,眼神交流少。喂养方面生后人工羊奶粉喂养,7~8月添加辅食,至今每日600~800ml羊奶粉。家族史方面患儿父母表型正常,健康,非近亲结婚。母孕期定期产检无特殊事件,有一同母异父姐姐,16岁(身高160cm,体重60kg),体健。否认家族中同类疾病史,否认家族性遗传代谢病及传染病史。

查体:体重10kg(P3),身高78cm(<P3),头围48.5cm(P75),全身多毛,方颅,前额突出,眉毛粗

短而密，长脸，眼距增宽，杏仁眼，鼻梁低宽，耳位低，牙齿不整齐，短下颌(图 1)。查体不合作，指令性差，心前区可闻及 3/6 级收缩期杂音，肝脏右肋下 2 cm，质软。辅助检查：血氨 38.00 $\mu\text{mol/l}$ ；心脏彩色多普勒超声卵圆孔未闭；消化系统超声未见异常；颅脑 MRI 平扫未见明显异常。经家属知情同意后，抽取患儿及其父母静脉血样进行细胞和分子遗传学检测。



Figure 1. Phenotype of the patient
图 1. 患儿表型

2.2. 方法

2.2.1. 外周血染色体核型分析

抽取患儿静脉血 0.8 ml。

2.2.2. NGS 检测染色体拷贝数变异

采集患儿静脉血 2 ml，外周血 DNA 提取采用天根生化科技(北京)有限公司的血液/组织/细胞基因组提取。提取的 DNA 送北京迈基诺基因公司进行二代测序，并对得到的变异进行 Sanger 测序验证。

3. 结果

3.1. 染色体核型分析

G 显带核型分析发现患儿 3 号染色体长臂末端存在结构异常(图 2)。患儿父亲的染色体核型为 46, XY, t(1; 3)(q32; p25)(图 3)。其母亲核型未见异常。

3.2. NGS 检测结果

患儿染色体 1q41q44 (218518626-247611806) * 3，1 号染色体长臂存在大小约 29.093 Mb 的拷贝数重复；3p26.2p26.1 (3170725-4887909) * 1，3 号染色体短臂存在大小约 1.717 Mb 的拷贝数缺失(图 4)。结合 NGS 检测结果，患儿的核型被确定为 46, XX, -3, +der(3), t(1; 3)(q41; p26.1)。

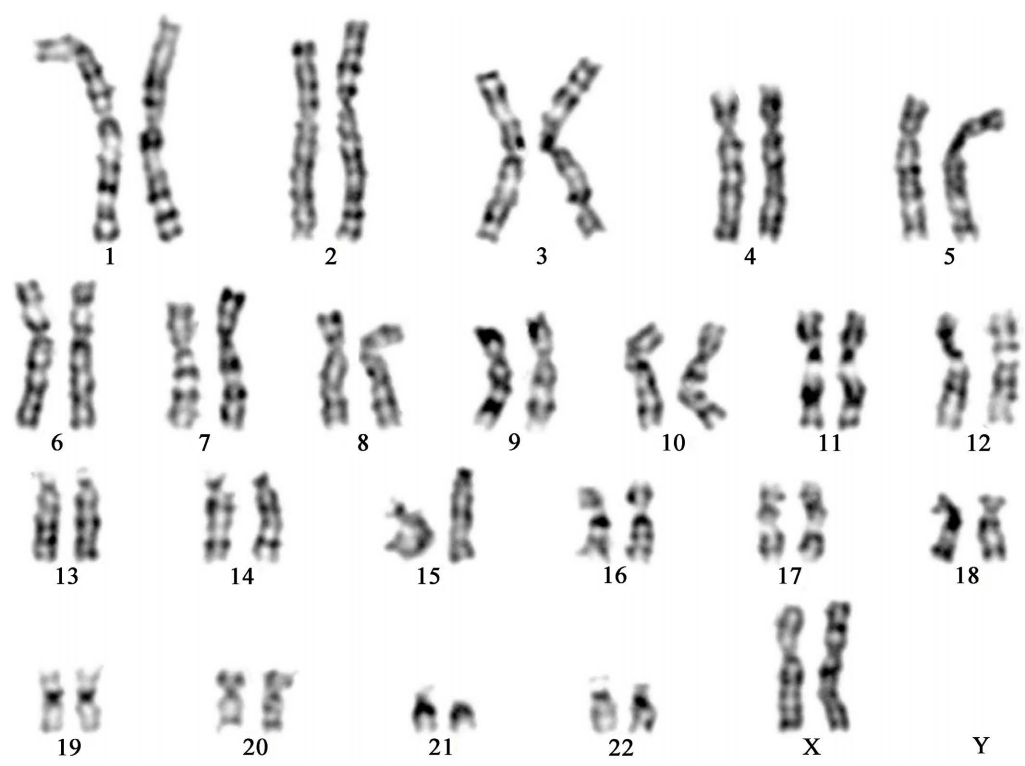


Figure 2. Chromosome karyotype of the patient
图 2. 患儿染色体核型

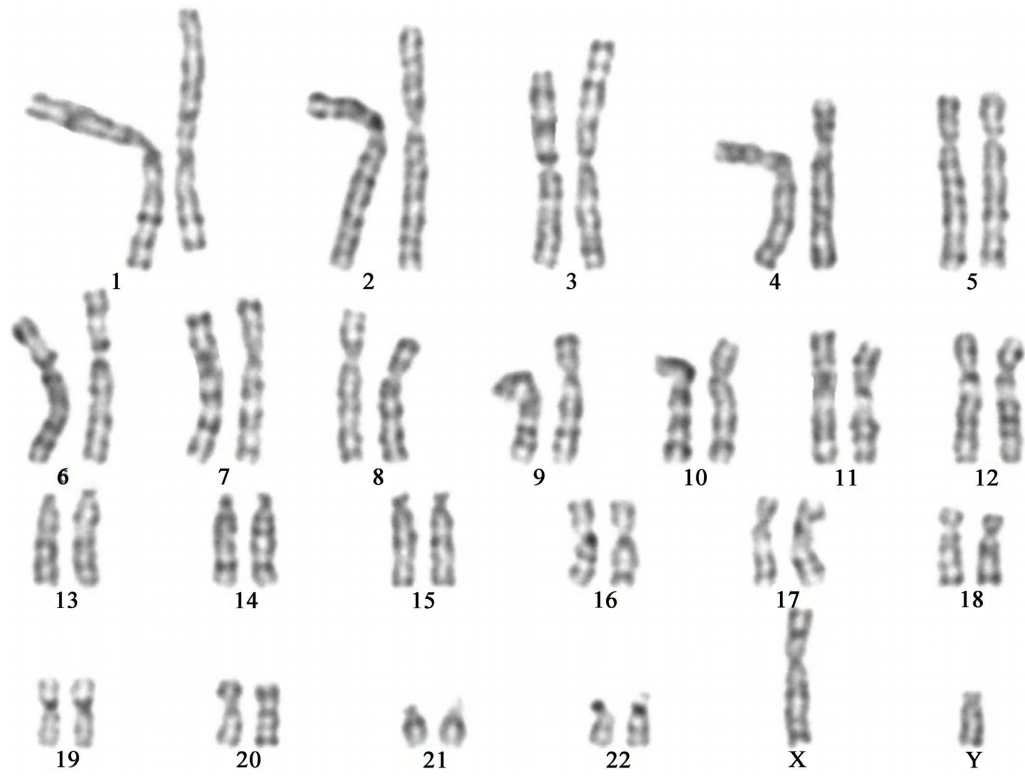


Figure 3. Chromosome karyotype of the patient's father
图 3. 患儿父亲染色体核型

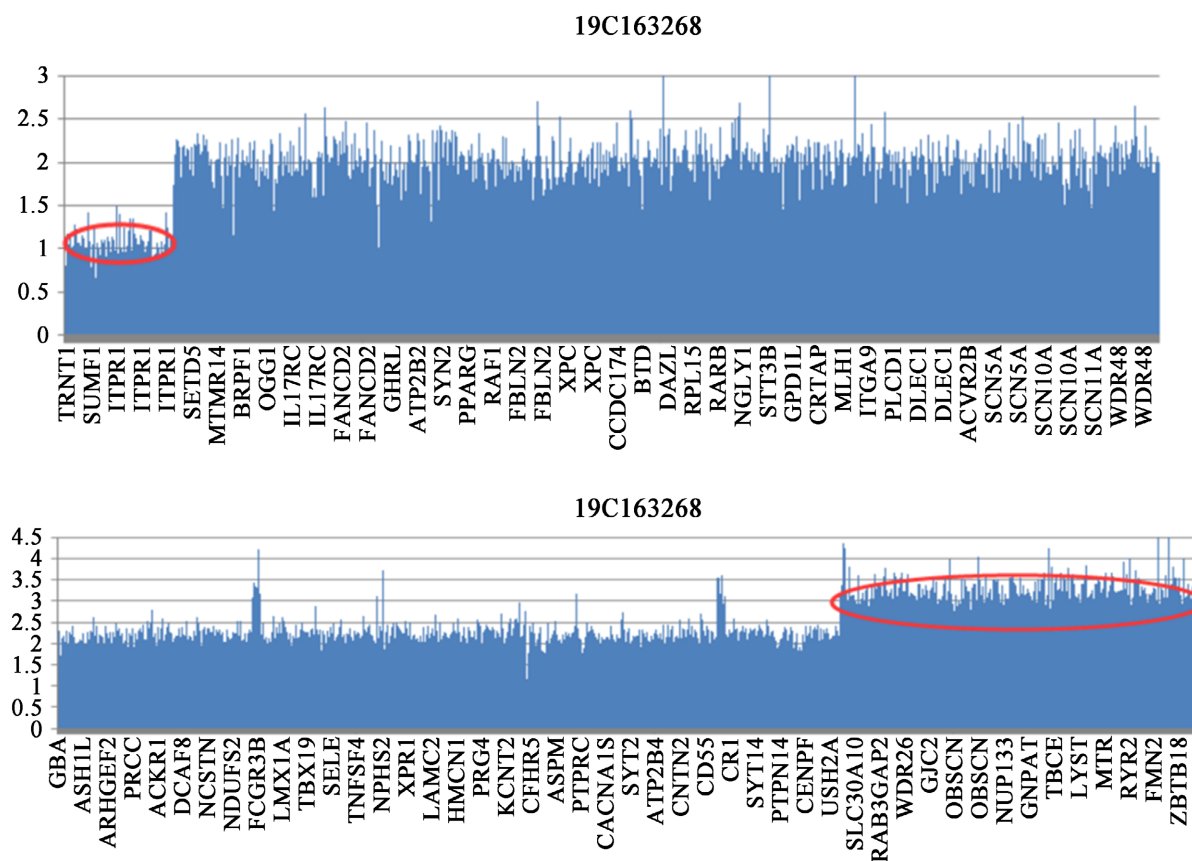


Figure 4. Next generation sequencing of the patient

图 4. 患儿二代测序结果

3.3. 致病性分析

对测序结果通过查询 DGV DECIPHER 和 OMIM 数据库进行注释。结合患儿临床表现及家系分析，根据美国 ACMG 变异分类指南，该患儿突变为致病突变。

4. 讨论

本例患儿的父亲为表型正常的平衡易位携带者，其核型为 46, XY, t(1; 3)(q32; p25)，理论上其生殖细胞在减数分裂时可产生 18 种类型的配子，其中 1 种配子正常，1 种配子为平衡易位，其余 16 种配子为部分三体或单体，受精后很难正常发育，可导致流产，畸胎或死胎等。本例患儿有一个 16 岁的同母异父的健康姐姐，患儿父母有一次不明原因流产史，这些也提示了与患儿父亲的染色体异常有关。本例患儿 3 号衍生染色体与其父亲携带的易位染色体片段有关，患儿的临床表型由 1q 三体和 3p 缺失导致。

1 号染色体长臂包含了与许多疾病相关的基因，自上世纪七十年代开始国外陆续有关于 1 号染色体长臂部分三体的文章报道[1]，国内相关报道罕见[2]。1 号染色体长臂主要定位于 q25 q32 和 q42 3 个断裂热点[3] [4]。而 Bartsch [5]等人曾报道 1q 三体分四组，一组为 1q11/12q22/25 三体，二组为 1q25q31/41 三体，三组为 1q32q42/ter 三体，四组为 1q42qter 三体。几乎所有 1q 三体患儿均有发育落后及智力障碍，其他主要临床表现为前额突出，小下颌，大头畸形，眼、耳、口、鼻异常，三角形脸，多毛，先天性心脏病等[6]。1q 三体综合征中最初 Cannon [7]等报道 DISC1 基因与神经发育相关，后来 Aligianis [8]等报道 TBCE 和 RAB3GAP 基因与发育落后相关，而近年来 ZBTB18 等基因[9]也被报道为与智力障碍相关的

可能的候选基因。大头畸形相关的关键区域被定位在 1q43-1q44 处[10], 其中 AKT3 基因可能是与头围大小相关的关键基因[11]。而多毛和眼距增宽相关的关键区域被定位在 1q41q43 [12], 目前尚未发现具体候选基因。此外 1q 三体的患儿有近三分之一的被描述有心脏畸形但目前仍无相关候选基因的报道[13]。本例患儿临床表型与以上相符, 且 NGS 检测结果 1 号染色体长臂重复区域内 OMIM 数据库中共涉及 44 个致病性基因, 其中包括了 DISC1、TBCE、RAB3GAP、AKT3 及 ZBTB18 等基因, 也与文献报道相符。

1978 年 Verjaal 和 de Nef [14]首次报道了 3p 缺失综合征(OMIM #613792), 由 3 号染色体末端缺失造成, 包括 3p25、3p25-3p26 等缺失。3p 缺失综合征患儿主要临床表现为低出生体质量, 肌张力低, 智力低下, 生长发育迟缓, 小头畸形, 小颌畸形等, 其他可能出现的特征: 长人中, 多指畸形, 肾脏异常, 先天性心脏病, 耳位低等。大多数 3p 缺失综合征的患儿会有中度到重度的智力低下, 且症状的轻重与染色体缺失的严重程度有关。本例患儿 NGS 检测结果为 3p26.2p26.1 (3170725-4887909) * 1, 即 3 号染色体短臂存在大小约 1.717 Mb 的拷贝数缺失; 缺失部分较大, 因此患儿符合了 3p 缺失综合征患儿的一般特征智力低下且生长发育迟缓。本例患儿的 3p26.2p26.1 缺失区域内 OMIM 数据库中共涉及 CRBN、ITPR1、SUMF1 及 TRNT1 等 4 个致病性基因。2006 年 Dijkhuizen 等[15]报道 CRBN 和 CNTN4 基因的缺失可导致 3p 缺失综合征中的智力低下, 2011 年 Cuoco 等[16]再次报道了这 2 个基因 1.5 Mb 的最小终端缺失即可导致症状的出现。本例患儿二代测序显示 3 号染色体缺失区域内包含 CRBN 等基因。

既往报道 1 号染色体三体多伴有其他染色体的不平衡重排[17], 这与本例报道相符。基于以上的分析和临床特征比较, 我们认为本例患儿复杂的临床特征是由于同时存在 1q 三体与 3p 缺失所致, 由于 1q 三体与 3p 缺失在临床特征上存在一定程度的重合故我们很难确定单一基因型与表型的关系。也希望日后随着相关基因检测技术水平的提高, 其将能更好的应用于临床, 将能更有助于我们了解基因型和表型的对应关系。携带平衡易位的父母需要在妊娠时行产前和或遗传学诊断, 本文所报道的病例也再次反应了遗传咨询的重要性。

参考文献

- [1] Liberfarb, R.M., Breg, W.R., Atkins, L., et al. (1979) Multiple Congenital Anomalies/Mental Retardation (MCA/MR) Syndrome Due to Partial 1q Duplication and Possible 18p Deletion: A Study of Four Individuals in Two Families. *American Journal of Medical Genetics*, **4**, 27-37. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320040105>
- [2] 吴东, 张卉, 王红丹, 等. 一例 1q 部分三体综合征患儿的表型及遗传学研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(3): 398-401.
- [3] Gfatter, R., Braun, F. and Schnedl, W. (1998) The Common Features of Patients with Partial Trisomy of the Long Arm of Chromosome 1. *Clinical Genetics*, **54**, 161-163. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1998.tb03722.x>
- [4] Duba, H.C., Erdel, M., Löffler, J., et al. (1997) Detection of a *de Novo* Duplication of 1q32-Qter by Fluorescence *in Situ* Hybridisation in a Boy with Multiple Malformations: Further Delineation of the Trisomy 1q Syndrome. *Journal of Medical Genetics*, **34**, 309-313. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.4.309>
- [5] Bartsch, C., Aslan, M., Köhler, J., et al. (2001) Duplication Dup(1)(Q32q44) Detected by Comparative Genomic Hybridization (CGH): Further Delineation of Trisomies 1q. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **16**, 265-273. <https://doi.org/10.1159/000053926>
- [6] 杨宁, 孙兆亮, 秦雪莹. 1 号染色体长臂部分三体综合征一例并文献复习[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(5): 357-360.
- [7] Cannon, T.D., Hennah, W., van Erp, T.G., et al. (2005) Association of DISC1/TRAX Haplotypes with Schizophrenia, Reduced Prefrontal Gray Matter, and Impaired Short- and Long-Term Memory. *Archives of General Psychiatry*, **62**, 1205-1213. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.11.1205>
- [8] Aligianis, I.A., Morgan, N.V., Mione, M., et al. (2006) Mutation in Rab3 Gtpase-Activating Protein (RAB3GAP) Non-catalytic Subunit in a Kindred with Martsolf Syndrome. *American Journal of Human Genetics*, **78**, 702-707. <https://doi.org/10.1086/502681>
- [9] de Munnik, S.A., García-Miñaur, S., Hoischen, A., et al. (2014) A *de Novo* Non-Sense Mutation in ZBTB18 in a Pa-

- tient with Features of the 1q43q44 Microdeletion Syndrome. *European Journal of Human Genetics*, **22**, 844-846. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.249>
- [10] Hill, A.D., Chang, B.S., Hill, R.S., *et al.* (2007) A 2-Mb Critical Region Implicated in the Microcephaly Associated with Terminal 1q Deletion Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **143A**, 1692-1698. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31776>
- [11] Chung, B.K., Eydoux, P., Van Karnebeek, C.D., *et al.* (2014) Duplication of AKT3 Is Associated with Macrocephaly and Speech Delay. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **164A**, 1868-1869. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36521>
- [12] Watanabe, S., Shimizu, K., Ohashi, H., *et al.* (2016) Detailed Analysis of 26 Cases of 1q Partial Duplication/Triplication Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **170A**, 908-917. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37496>
- [13] Morris, M.L., Baroneza, J.E., Teixeira, P., *et al.* (2016) Partial 1q Duplications and Associated Phenotype. *Molecular Syndromology*, **6**, 297-303. <https://doi.org/10.1159/000443599>
- [14] Verjaal, M. and De Nef, M.B. (1978) A Patient with a Partial Deletion of the Short Arm of Chromosome 3. *American Journal of Diseases of Children*, **132**, 43-45. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1978.02120260045012>
- [15] Dijkhuizen, T., van Essen, T., van der Vlies, P., *et al.* (2006) FISH and Array-CGH Analysis of a Complex Chromosome 3 Aberration Suggests That Loss of CNTN4 and CRBN Contributes to Mental Retardation in 3pter Deletions. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **140A**, 2482-2487. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31487>
- [16] Cuoco, C., Ronchetto, P., Gimelli, S., *et al.* (2011) Microarray Based Analysis of an Inherited Terminal 3p26.3 Deletion, Containing Only the CHL1 Gene, from a Normal Father to His Two Affected Children. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **6**, 12-17. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-12>
- [17] Sifakis, S., Eleftheriades, M., Kappou, D., *et al.* (2014) Prenatal Diagnosis of Proximal Partial Trisomy 1q Confirmed by Comparative Genomic Hybridization Array: Molecular Cytogenetic Analysis, Fetal Pathology and Review of the Literature. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, **100**, 284-293. <https://doi.org/10.1002/bdra.23213>