

无创产检检测诊断出胎儿猫眼综合症一例

邵曼曼¹, 吴晓慧¹, 黎瑞涵¹, 舒雪怡¹, 杨丁琪¹, 陈秋滢¹, 郭 煊^{2*}

¹济宁医学院医学影像与检验学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院医学检验科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年1月13日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月12日

摘 要

目的: 探讨联合应用多种遗传学检测技术在产前诊断无明显超声表型的猫眼综合征(CES)中的价值, 并分析其遗传学特征。方法: 对一例经无创产前检测(NIPT)提示22号染色体存在拷贝数增加的胎儿进行研究。通过羊水样本进行染色体核型分析及染色体微阵列分析(CMA), 结合细胞游离DNA低通量基因组测序技术, 以精确鉴定其染色体重排。结果: NIPT提示22q11.1-q11.21区域存在约2.66 Mb的拷贝数增益。染色体核型分析确认所有中期细胞均存在22号染色体异常。CMA进一步精确定位到chr22q11.1-q11.21区域存在2.73 Mb的重复。该胎儿在妊娠期未表现出明显的超声结构异常。此外, 分析发现chr22:16888899区域可能频繁发生同源重组事件。结论: 对于无明显超声发现的染色体微重复(如CES), 产前诊断需联合NIPT与CMA等多种方法。本病例可能是首例报道的与特定遗传重组机制相关的嘴巴倾斜表型。

关键词

无创产前检查, 猫眼综合征, 染色体微阵列分析, 核型分析, 22q11.2, 病例报告

A Case of Fetal Cat Eye Syndrome Diagnosed by Non-Invasive Prenatal Testing

Manman Shao¹, Xiaohui Wu¹, Ruihan Li¹, Xueyi Shu¹, Dingqi Yang¹, Qiuyan Chen¹, Huan Guo^{2*}

¹College of Medical Imaging and Laboratory, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Medical Laboratory, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: January 13, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 12, 2026

Abstract

Objective: To investigate the value of combined application of multiple genetic detection technologies in the prenatal diagnosis of cat-eye syndrome (CES) without obvious ultrasonic phenotypes, and

*通讯作者。

文章引用: 邵曼曼, 吴晓慧, 黎瑞涵, 舒雪怡, 杨丁琪, 陈秋滢, 郭煊. 无创产检检测诊断出胎儿猫眼综合症一例[J]. 医学诊断, 2026, 16(1): 173-181. DOI: 10.12677/md.2026.161024

to analyze its genetic characteristics. **Methods:** A fetus with copy number gain of chromosome 22, indicated by non-invasive prenatal testing (NIPT), was enrolled in this study. Chromosome karyotype analysis and chromosomal microarray analysis (CMA) were performed on amniotic fluid samples, combined with low-throughput genomic sequencing technology of cell-free DNA, to accurately identify the chromosomal rearrangement. **Results:** NIPT suggested a copy number gain of approximately 2.66 Mb in the 22q11.1-q11.21 region. Chromosome karyotype analysis confirmed the presence of chromosome 22 abnormality in all metaphase cells. CMA further precisely mapped a 2.73 Mb duplication in the chr22q11.1-q11.21 region. No obvious ultrasonic structural abnormalities were observed in the fetus during pregnancy. In addition, the analysis revealed that homologous recombination events may frequently occur in the chr22:16888899 region. **Conclusion:** For chromosomal microduplications (e.g., CES) without obvious ultrasonic findings, multiple methods such as NIPT combined with CMA are required for prenatal diagnosis. This case may be the first reported case of mouth deviation phenotype associated with a specific genetic recombination mechanism.

Keywords

Non-Invasive Prenatal Testing, Cat Eye Syndrome, Chromosomal Microarray Analysis, Karyotyping, 22q11.2, Case Report

Copyright © 2026 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

Schmid-Fraccaro 综合征, 也被认为猫眼综合征(CES), 是一种罕见的染色体疾病, 每 10 万个活产儿中就有一个会受到影响[1]。CES 涉及 22 号染色体近端长臂(q), 是由 22 号染色体近端长臂(q)的复制或三倍而引起的[2]。典型的三联征包括虹膜缺损、肛门闭锁和耳朵异常, 常被用来描述 CES [3]。但临床表现的范围各不相同[2] [4] [5]。不同患者的临床表现可能有所不同, 从正常的智力和轻微的畸形特征到肾脏畸形和心脏和智力的障碍[1] [6]。

无创产前检测(NIPT)分析母体血液样本中的游离胎儿 DNA (cffDNA), 通常用于筛查常见的胎儿染色体非整倍体, 如 21 三体、18 三体和 13 三体[7] [8]。近年来, 许多研究表明, NIPT 还可以成功识别胎儿的微重复和微缺失[9]。然而, 一些研究表明, NIPT 检测常染色体 CNVs 的能力还有改进的空间[10]。在本文提出的案例研究中, NIPT 检测发现 22 号染色体近端长臂增加了 2.66 Mb (重复)。微阵列分析结合核型分析进一步证实了 NIPT 发现的临床价值。足月男婴出生后出现多种先天性异常, 从而证实了 CES 的诊断。

2. 患者和方法

2.1. 病例介绍

一名 39 岁女孕妇, G4P2A1, 胎龄 18 周 1 天, 因 NIPT 结果异常送往济宁医学院附属医院(中国山东济宁)。这名女子身高 165 厘米, 体重 78 公斤。她的怀孕很顺利。她的丈夫 40 岁, 身高 178 厘米。这对夫妇都很健康, 没有血缘关系。他们的家族史也没有需要特别注意的地方。第一个孩子是个男孩, 而且是健康的。第二个孩子是女孩, 患有先天性颅内血管瘤。他们在第一次怀孕的前三个月自然流产。由于胎儿死亡, 第二次妊娠导致中期妊娠终止。整个孕期, 超声检查结果正常。由于高龄孕妇选择 NIPT 检查胎儿染色体异常。

2.2. 无创产前检测筛查

孕妇提供全血样本(5 ml), 然后将其放入含有 EDTA 的试管中。在采血 8 小时内, 分离血浆。按照常见常染色体非整倍体和性染色体非整倍体的标准操作程序, 完成 NIPT 程序, 如细胞游离 DNA 提取、文库构建和下一代测序(NGS)。

2.3. 染色体核型分析

妊娠第 18 周, 超声引导下进行羊膜穿刺术收集羊水样本(每次 30 ml)。随后, 根据我院产前诊断科的羊水核型分析程序(320~400 b), 对 20 ml 羊水样本进行评估。每个产前样本都定期培养, 安装在载玻片上, 并进行 g 显带(如有需要, 可附加 c 显带和 n 显带)。采用 GSL-120 流线细胞遗传学分析系统进行核型分析(徕卡微系统; 曼海姆, 德国)。每例至少计算 40 个核型, 随机选择 5 个核型进行分析。

2.4. CMA 分析

染色体微阵列分析使用最后 10 ml 羊水。使用 QIAamp DNA 血液试剂盒(QIAGEN, Hilden, Germany)进行 DNA 提取, 并遵循试剂盒手册(<http://www.qiagen.com/>)。CMA 采用 Affymetrix CytoScan 750k 芯片(Affymetrix, USA)的高分辨率基因 ping 单核苷酸多态性芯片进行。国家生物技术信息中心报告了人类参考基因组 37 (NCBI37hg19)的发现, 这是 CNV 分析的基础。CNV 通过审查多个数据库进行评估, 包括 DGV (<https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/283>)、OMIM (<https://omim.org/>)、DECIPHER (<https://www.deciphergenomics.org/>)、SANGER (<https://www.sanger.ac.uk/>)、PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)等。以下类别用于对 CMA 发现进行分组: 临床显著性发现包括致病性或可能致病性 CNVs, 未知意义变异(VOUS)或临床外显率低于 10%的 CNVs。正常结果包括无 CNV, 良性/可能良性 CNV, 或 VOUS 结果分别低于 1 和 2 Mb 的缺失和重复报告的截止值。

3. 结果

3.1. NIPT、核型和 CMA 结果

NIPT 显示 13、18 和 21 号染色体存在低危综合征, 22 号染色体长臂(q11.1-q11.21)增加 2.66 Mb。作为 NIPS 结果的随访, 我们实验室进行了有创性基因检测。羊膜细胞核型为 46, XY, add (22) (q11.1) (图 1)。这对怀孕夫妇的核型正常, 表明异常的 22 号染色体是新突变的。

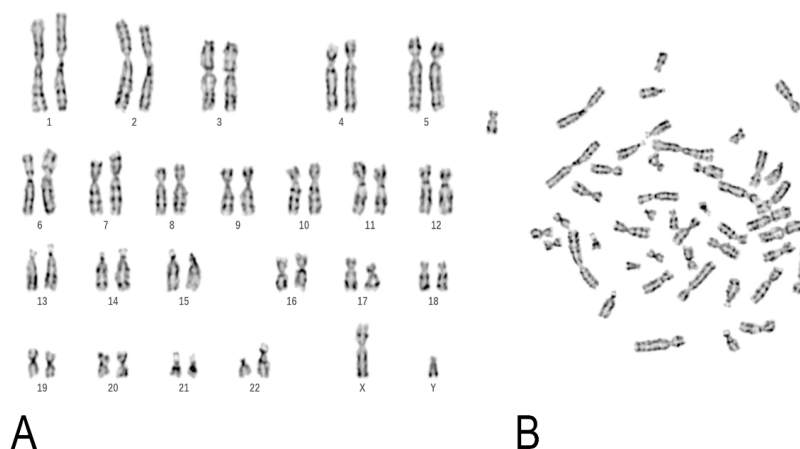


Figure 1. Amniotic membrane karyogram

图 1. 羊膜细胞核型图

3.2. 妊娠结局及随访研究

经过充分的遗传咨询, 尽管与 CES 相关的 SSMC 胎儿预后不佳, 但父母接受了孩子可能在某种程度上患有 CES 的可能性, 并将妊娠进行至足月。在妊娠 39+3 周时, 一名患有三度流感和胎粪污染的异常男孩出生。1 分钟时 Apgar 评分为 9 分。出生时, 人体测量重量 3400 g, 长度 50 cm, 枕额围(OFC) 34 cm, 除了产前检查结果, 产后检查显示双侧耳大而低, 距远, 鼻梁扁平, 额前凸, 眉毛内侧稀疏, 睑裂下斜, 人中长, 嘴斜, 眶前凹, 鼻孔前倾, 鼻后仰, 肛门闭锁, 足底皱襞增加。由于新生儿肺炎和非外伤性颅内出血, 患者在出生后不久就被转到我们的新生儿重症监护室(NICU)。

心脏超声检查发现卵圆孔, 动脉导管未闭和三尖瓣反流。脑部核磁共振显示胼胝体发育不良。眼科检查显示没有异常。目前, 他是一个一岁的男孩有复发性肺炎和轻度全身发育延迟(图 2(A), 图 2(B))。



Figure 2. Abnormal facial features of a male child
图 2. 男孩异常面部特征图

4. 讨论

美国妇产科学院(ACOG)的实践公告建议, 无论孕妇年龄如何, 都应该为所有孕妇提供无细胞 DNA 筛查[11]。越来越多的基于全基因组分析的产妇血浆中无细胞 DNA 的 NIPS 检测被用于检测除常见的 21、18 和 13 号染色体三体外的染色体异常和性染色体整倍体, 包括微缺失和重复综合征和其他致病性 CNV 和罕见的常染色体三体(rat)。但是 NIPT 在这种情况下的使用仍然存在争议[12]。在此, 我们报告了一个产前 2-q11.1-q11.21 三体的病例, 在三胎期间出现, 没有任何明显的超声异常。我们报告了一个病例, 结合几种不同的方法, 如常规显带细胞遗传学、CMA 和 NIPT 检测。使用 NIPT 可以发现大于 10 Mb 的 CNV, 具有较高的特异性和敏感性[13]-[17]。在我们的病例中, 羊膜细胞 CMA 证实了 NIPT 可提供相当准确的复制定位, 同时也证实了 NIPT 在识别小于 10 Mb 的染色体微重复方面的准确性。此外, 在常规产前超声检查发现任何明显异常之前, NIPT 可以筛查微复制/微缺失综合征(MMS)。在妊娠中、晚期超声检查中发现 22q11 染色体微重复的胎儿, 可提示胎儿主动脉发育不良、心室点状回声异常、心脏缺损、单脐动脉等异常[2][18]。另一例 t22q11 胎儿, 产前超声检查未发现明显的超声异常[4][19]。我们的结果表明, NIPT 在检测早期产前异常方面比超声更有效。因为 CES 不仅发生在高龄产妇, 所以无论年龄如何, 都应建议对所有产妇进行 NIPT 筛查。

猫眼综合征(CES)是由 22q 染色体近端区域的四联体/三联体(4 个拷贝)引起的。在结构上, 这种增益以带有新着丝点的额外标记染色体(SMC)的形式出现, 在细胞遗传学上被描述为一个 invdup (染色体 DNA 序列倒置重复) (22) (pter-q11.2)。但我们病例的核型显示为 46, XY, add (22) (q11.1), 没有新的着丝粒。CMA 结果进一步鉴定出 rr[GRCH37]22q11.1q11.21(16888899_19684557)x3。CMA 分析显示, 在

22q11.1q11.21 位点存在 2796 kb 的重复, 涉及 27 个 OMIM 基因, 包括 CECR1、ATP6V1E1、BCL2L13、BID、CDC45、CECR1、CLDN5、CLTCL1、DGCR2、DGC R6、ESS2、GGTLC3、GSC2、HIRA、IL17RA、MICA L3、MRPL40、PEX26、PRODH、RIMBP3、slc25a1、SLC25A18、TSSK2、TUBA8、UFD1、USP18、XK R3, 其中 CECR1 和 CECR2 是影响 CES 重复带来的表型变化的重要基因[20]。CECR1 在面部、心房、心脏流出部和 VII/VIII 神经节高表达, 与面部畸形和心脏缺陷有关[21]。此外, 它还与肾脏和心脏缺陷有关[22]。CECR2 被认为是一种染色质重塑基因。由于 CECR2 的表达干扰了大脑、眼睛和耳朵的发育, 大多数 CES 患者表现出眼睛和耳朵的异常[23]。有研究提示 micai3、TUBA8 和 BID 的过表达可能导致 CES 患者的神经损伤[24]。细胞分裂周期 45 (CDC45)是真核生物 DNA 复制体的重要组成部分。HIRA, 也被称为 DGCR1 或 TUPLE1, 在动物(老鼠和鸡)的心脏、咽弓和神经嵴中发现[25]。CLTCL1 是重链网咯蛋白家族的成员, 在神经嵴发育中发挥重要作用[26]。涉及 CLTCL1 的染色体改变与心脏畸形和面部畸形有关[27]。因此, 这些不同基因的复制可能导致观察到的卵圆孔未闭、肛门直肠、面部和尿囊前异常。然而, 和 HIRA 参与了许多可能对面部不对称至关重要的途径[28]。这些基因的复制和生物遗传是造成嘴巴倾斜的原因。

经典 CES 的核心遗传学特征是 22q11.1-q11.2 区域的四体(4 个拷贝), 通常以额外标记染色体(SMC)的形式存在, 即 invdup (22) (pter-q11.2), 该标记染色体含新着丝粒, 是导致表型的主要遗传基础[2] [29]。而本病例的遗传学改变为 22q11.1q11.21 区域的三体(3 个拷贝), 核型表现为 46, XY, add (22) (q11.1), 无额外标记染色体或新着丝粒, 属于单纯的染色体片段重复, 而非经典 CES 的标记染色体介导的四体异常。这一差异是区分本病例与经典 CES 的关键: 经典 CES 是“标记染色体相关的四体”, 本病例是“单纯片段重复导致的三体”, 二者的染色体重排类型、拷贝数剂量及核型表现均存在本质不同。

染色体拷贝数的剂量效应是影响 CES 表型严重程度的核心因素之一。经典 CES 的 4 拷贝模式下, 22q11.1-q11.2 区域关键基因(如 CECR1、CECR2、CLTCL1 等)的表达量显著升高, 通常伴随更严重且典型的临床表型, 包括虹膜缺损、肛门闭锁、严重心脏畸形(如完全性肺静脉异位引流)、重度智力障碍等[4] [19] [29]。例如, 既往报道的经典 CES 病例中, 80%以上合并虹膜缺损, 50%以上存在严重心脏结构异常, 且智力发育迟缓发生率高达 70%~80% [3] [5]。而本病例为 3 拷贝模式, 表型呈现“轻度化、非典型化”特征: 无经典 CES 标志性的虹膜缺损, 心脏异常仅为卵圆孔未闭、动脉导管未闭等轻度结构异常, 智力发育延迟为轻度, 主要临床问题集中在面部畸形(嘴倾斜、耳异常)、肛门闭锁及反复感染。这一表型差异符合拷贝数剂量效应规律: 3 拷贝导致的基因过表达程度低于 4 拷贝, 对发育通路的干扰相对温和, 因此表型严重程度显著降低, 且缺乏经典 CES 的特异性体征。此外, 本病例的重复片段(2.73 Mb)较部分经典 CES 的重复片段(通常 3~4 Mb)略小, 可能进一步削弱了剂量效应的强度, 但核心影响因素仍为拷贝数(3 拷贝 vs 4 拷贝)。结合表 1 中已报道的 CES 病例分析: 7 例经典 CES 病例(均为 4 拷贝)中, 6 例存在严重心脏畸形(如室间隔缺损、肺静脉异位引流), 5 例合并虹膜缺损或眼部结构异常, 4 例为重度发育迟缓; 而本病例(3 拷贝)无眼部异常, 心脏异常轻微, 仅为轻度发育迟缓, 进一步验证了“拷贝数越多, 表型越严重、越典型”的剂量效应关系。这一发现提示, CES 的表型异质性不仅与重复片段的大小、基因内容相关, 更与拷贝数剂量(3 拷贝 vs 4 拷贝)密切相关, 为临床预后评估提供了重要的遗传学依据。

据我们所知, 到目前为止, 全世界大约有 100 名 CES 患者的报告。基因组内容的表征通常局限于核型和 FISH。之前已经发布了 7 个将断点映射到 22q11.1 的案例(表 1) [4] [5] [18] [19] [29]-[31]。CES 通常以典型的三联征为特征, 包括肛门闭锁、虹膜缺损和耳部异常。表 1 中, 7 例患者出现耳畸形, 包括双侧耳前皮肤下垂、耳前坑状耳和 c 型肛门闭锁等; 5 例患者出现肛门闭锁; 3 例患者有虹膜缺损; 6 例患者均为男性, 包括房间隔缺损、室性耳廓缺损、TAPVR 等。我们的病人有耳前凹陷、卵圆孔未闭和肛门闭锁。眼科检查未见异常。8 例患者表现出表型多样性, 临床严重程度与复制染色体片段大小和遗传内容均

无相关性。结果表明,有4例分子改变发生在 chr22:16888899 区域,而在 chr22:18400884 到 19684557 区域则不一致地结束。据了解,在减数分裂过程中 22q11 断点之间的同源重组事件意味着在 CES 上的重排和 u 型交换,姐妹花染色体和同源染色体之间也可以在 CES 上诱导 invdup 的形成(22) [32]。我们认为 chr22:16888899 区域可以出现同源重组事件和配对重组,具体的机制有待研究。结果表明,上述基因的外显率和表型变异与生物遗传、基因-环境相互作用以及上下游调控元件的相互作用有关。综上所述,猫眼综合征是一种罕见的染色体疾病。NIPT 发现 1 例产前 CES,孕期超声未见异常,经侵入性诊断及出生后表型证实。除了典型的 13、18 和 21 三体外,NIPT 还可以筛查亚显微畸变。NIPT 结合超声可能是一种相对有效的染色体微重复筛查方法,特别是对超声没有发现的 CES。此外,多种产前技术,包括核型分析和 CMA,对精确的产前诊断至关重要,对胎儿遗传咨询、治疗选择,和最终对父母决策具有重要的临床意义。此外,我们认为生物遗传在 CES 相关的外显率和表型差异中发挥重要作用。

Table 1. Summary of karyotyping results, CMA findings, protein-coding genes, OMIM genes, outcomes, prenatal ultrasound findings, and clinical symptoms for the current witness and previously reported CES cases

表 1. 当前先证者和以前报道的 CES 病例的核型结果、CMA 结果、蛋白编码基因、OMIM 基因、结局、产前超声检查结果和临床症状总结

案例编号	染色体结果	CMA 结果	蛋白质编码基因	OMIM 基因	结 产前超声 果 检查结果	临床症状
我们的 案例	46, XY, add (22q)	22q11.1q11.21 (16888899- 19684557)x3, 2.73 Mb	35	ADA2, ATP6V1E1, BCL2L13, BID, CDC45, CECR2, CLDN5, CLTCL1, DGCR2, DGCR6, ESS2, GGTLC3, GSC2, HIRA, IL17RA, MICAL3, MRPL40, PEX26, PRODH, RIMBP3, SLC25A1, SLC25A18, TSSK2, TUBA8, UFD1, USP18, XKR3	生 超声检查 存 未发现	双侧双耳大而低, 距远, 鼻梁扁平, 额前凸, 眉毛内侧稀疏, 睑裂向下倾斜, 人中长, 嘴倾斜, 耳前凹陷, 鼻孔前倾, 小颌后倾, 肛门闭锁, 足底皱褶增加。新生儿肺炎、非外伤性颅内出血、卵圆孔未闭、动脉导管置入术及三尖瓣反流。胼胝体发育不良。眼科检查未见异常。目前, 他一岁, 有轻微的整体发育迟缓和复发性肺炎
GGregorio Serra 2022	47, XX, +m ar	22q11.1q11.21 (1605469_1901 0508)x4, 3 Mb	23	Ada2, atp6v1e1, Bcl2l13, 投标, cecr2, il17ra, mical3, pex26, Slc25a18, tuba8, usp18, Xkr3, dgcr6, ggtlc3, rimp3, prodh, rimp3	生 超声检查 存 未发现	眼距过长、睑裂下斜、耳发育不良伴耳屏发育不全、耳前凹、左脉络膜视网膜缺损、虹膜缺损、继发性房间隔缺损、持续性低血糖、胆汁淤积性黄疸、先天性甲状腺功能减退、皮质醇和生长激素(GH)不足, 脑磁共振成像显示垂体前叶发育不全, 垂体柄发育不全和神经垂体异位, 严重的整体生长衰竭, 发育迟缓, 单脐动脉, 肛肠直肠畸形(前庭瘻), 轴向张力减退, 原始反射减退

续表

薛慧丽 2021	47, XY, +m ar, dn	22q11.1q11.21 (16900884_184 00884)x4, 1.5 Mb	13	ADA2, ATP6V1E1, BCL2L13, BID, CECR2, IL17RA, MICAL3, SLC25A18, XKR3	死亡	胎儿右心 室室间隔 缺损, 主 动脉发育 不良, 左 心室点状 回声, 单 脐动脉	双耳前皮肤下垂, 距离 过远, 左耳道闭锁, 肛门 闭锁, 鼻梁平直, 双耳低 位, 眼科检查未见异常, 心脏畸形
Andressa Barreto Glaeser 2021	mos 47, XX, +m ar [68]/46, XX [32]	22q11.1q11.21 (17153988_186 41468)x3, 1.5 Mb	15	ADA2, ATP6V1E1, BCL2L13, BID, CECR2, IL17RA, MICAL3, PEX26, SLC25A18, TUBA8, USP18, XKR3	生存	NG	颅面畸形(图 1), 包括半 面短小、眼距过远、下斜 睑裂、内眦皱襞、畸形耳 伴小耳、耳前皮赘、除了 肛门直肠(肛门闭锁伴直 肠痿和骶坑)和神经系统 (大脑发育不全伴脑室扩 张)异常。她还表现出神 经精神运动发育迟缓。 没有发现心脏、眼睛或 耳鼻喉方面的异常
李金杰 2021	47, XY, idic (22) (q11.2) (20)	22q11.1q11.21 (16888899_186 44241)x4, 1.76 Mb	16	ADA2, ATP6V1E1, BCL2L13, BID, CECR2, IL17RA, MI- CAL3, PEX26, SLC25A18, TUBA8, USP18, XKR3	生存	NG	长脸、宽额、下斜睑裂(图 1)、斜视、双侧耳前凹。 房间隔、室间隔缺损, 硬 膜下积液, 腹股沟疝, 右 眼先天性脉络膜缺损, 小颌后畸形。脊柱后凸, 斜颈, 手指和脚趾较长, 手掌皮纹丰富, 纹理增 多, 扁平足, 反复呼吸道 感染, 距离过远
Nélia S Gaspar 2022	47, XY, +idic (22) (q11.21)	22q11.1q11.21 (17068189_188 94894)x4, 1.83 Mb	21	ADA2, ATP6V1E1, BCL2L13, BID, CECR2, IL17RA, MI- CAL3, PEX26, SLC25A18, TUBA8, USP18, XKR3, DGCR6, GGTLC3, RIMBP3	生存	羊水过少	半面短小伴小眼, 右侧 外耳道发育不全, 双侧 耳前凹和标记, 下颌区 域的精确开口, 提示鳃 裂窦道, 眼距过远和肛 门闭锁。非梗阻性全肺 静脉异常回流(TAPVR), 肛门闭锁, 眼科检查排 除缺损, 耳鼻咽喉检查 诊断为右侧中度听力丧 失, 左侧严重听力丧失
吴小青 2022	47, XY, +psu idic (22) (q11.2)	22q11.1q11.21 (16888899_186 49190)x4, 1.76 Mb	16	ADA2, ATP6V1E1, BCL2L13, BID, CECR2, IL17RA, MICAL3, PEX26, SLC25A18, TUBA8, USP18, XKR3	死亡	肛门闭 锁, 羊水 过多, 室 间隔缺 损, 双上 腔静脉, 右锁骨下 动脉异 常, 右心 室肿大, 单脐动脉	肛门闭锁, 羊水过多, 室 间隔缺损, 双上腔静脉, 右锁骨下动脉异常, 右 心室肿大, 单脐动脉

续表

Abdul- majeed AlSubaihin 2017	47, XX, +idic (22)(q11.21)	22q11.1q11.21 (16888899_186 48856)x4, 1.72 Mb	16	ADA2, ATP6V1E1, BCL2L13, BID, CECR2, IL17RA, MICAL3, PEX26, SLC25A18, TUBA8, USP18, XKR3	生 存	NG	Müllerian 发育不全包括 双侧瘢痕、原发性闭经、 盆腔 MRI 上无子宫及阴 道上部、双侧虹膜瘢痕、 超声未见心脏或肾脏异 常、双耳前皮赘
--	-------------------------------	--	----	---	--------	----	--

声 明

本研究已获得济宁医学院附属医院伦理委员会批准，批准号：[JNYFY-2025-LC-037]。所有参与研究的患者家属均已签署书面知情同意书，明确知晓研究目的、检测流程及潜在风险，同意相关数据用于学术研究和发表。研究过程严格遵循《赫尔辛基宣言》及相关医学伦理规范，保障患者隐私和权益。

基金项目

济宁医学院 2024 年大学生创新创业训练计划项目(编号：cx2024102z)。

参考文献

[1] Hernández-Medrano, C., Hidalgo-Bravo, A., Villanueva-Mendoza, C., Bautista-Tirado, T. and Apam-Garduño, D. (2020) Mosaic Cat Eye Syndrome in a Child with Unilateral Iris Coloboma. *Ophthalmic Genetics*, **42**, 84-87. <https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1839918>

[2] Williams, J.L., McDonald, M.T., Seifert, B.A., Deak, K.L., Rehder, C.W. and Campbell, M.J. (2020) An Unusual Association: Total Anomalous Pulmonary Venous Return and Aortic Arch Obstruction in Patients with Cat Eye Syndrome. *Journal of Pediatric Genetics*, **10**, 35-38. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1701020>

[3] Li, S.H., Yang, M.H., Bu, X.F., et al. (2023) Prenatal Diagnosis and Genetic Analysis of Chimeric Cat Eye Syndrome. *Chinese Journal of Prenatal Diagnosis*, **35**, 138-142.

[4] Serra, G., Giambone, C., Antona, V., Cardella, F., Carta, M., Cimador, M., et al. (2022) Congenital Hypopituitarism and Multiple Midline Defects in a Newborn with Non-Familial Cat Eye Syndrome. *Italian Journal of Pediatrics*, **48**, Article No. 170. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01365-9>

[5] Glaeser, A.B., Diniz, B.L., Santos, A.S., Guaraná, B.B., Muniz, V.F., Carlotto, B.S., et al. (2021) A Child with Cat-Eye Syndrome and Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum Phenotype: A Discussion around Molecular Cytogenetic Findings. *European Journal of Medical Genetics*, **64**, Article ID: 104319. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104319>

[6] Wang, Y., Zhang, P., Chai, Y. and Zang, W. (2023) Cat Eye Syndrome Caused by 22q11.1q11.21 Duplication: Case Report in a Chinese Family. *Molecular Cytogenetics*, **16**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s13039-023-00660-2>

[7] Lo, Y.M.D. (2022) Discovery of Cell-Free Fetal DNA in Maternal Blood and Development of Noninvasive Prenatal Testing: 2022 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award. *JAMA*, **328**, 1293-1294. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14982>

[8] Rose, N.C., Barrie, E.S., Malinowski, J., Jenkins, G.P., McClain, M.R., LaGrave, D., et al. (2022) Systematic Evidence-Based Review: The Application of Noninvasive Prenatal Screening Using Cell-Free DNA in General-Risk Pregnancies. *Genetics in Medicine*, **24**, 1379-1391. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.019>

[9] Sahinbegovic, H., Andres, S., Langer-Freitag, S., Divane, A., Ieremiadou, F., Mehmedbasic, S., et al. (2022) Genome Wide Noninvasive Prenatal Testing Detects Microduplication of the Distal End of Chromosome 15 in a Fetus: A Case Report. *Molecular Cytogenetics*, **15**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00592-3>

[10] Pei, Y., Hu, L., Liu, J., Wen, L., Luo, X., Lu, J., et al. (2020) Efficiency of Noninvasive Prenatal Testing for the Detection of Fetal Microdeletions and Microduplications in Autosomal Chromosomes. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **8**, e1339. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1339>

[11] Rose, N.C., Kaimal, A.J., Dugoff, L., et al. (2020) Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstetrics & Gynecology*, **136**, e48-e69. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004084>

[12] Chitty, L.S. (2021) Non-Invasive Prenatal Testing 10 Years On. *Prenatal Diagnosis*, **41**, 1187-1189.

- <https://doi.org/10.1002/pd.6032>
- [13] Xiang, J., Sun, X., Peng, J., *et al.* (2025) Non-Invasive Prenatal Testing for 22q11.2 Deletion Syndrome: An Innovative Bioinformatics Pipeline to Distinguish the Origin of Copy Number Variations. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 24755.
 - [14] Xue, H., Yu, A., Lin, M., Chen, X., Guo, Q., Xu, L., *et al.* (2022) Efficiency of Expanded Noninvasive Prenatal Testing in the Detection of Fetal Subchromosomal Microdeletion and Microduplication in a Cohort of 31,256 Single Pregnancies. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 19750. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24337-9>
 - [15] Song, Y., Liu, C., Qi, H., Zhang, Y., Bian, X. and Liu, J. (2013) Noninvasive Prenatal Testing of Fetal Aneuploidies by Massively Parallel Sequencing in a Prospective Chinese Population. *Prenatal Diagnosis*, **33**, 700-706. <https://doi.org/10.1002/pd.4160>
 - [16] Lo, Y.M.D., Tein, M.S.C., Lau, T.K., Haines, C.J., Leung, T.N., Poon, P.M.K., *et al.* (1998) Quantitative Analysis of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum: Implications for Noninvasive Prenatal Diagnosis. *The American Journal of Human Genetics*, **62**, 768-775. <https://doi.org/10.1086/301800>
 - [17] Lo, Y.M.D., Corbetta, N., Chamberlain, P.F., Rai, V., Sargent, I.L., Redman, C.W., *et al.* (1997) Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum. *The Lancet*, **350**, 485-487. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)02174-0)
 - [18] Xue, H., Chen, X., Lin, M., Lin, N., Huang, H., Yu, A., *et al.* (2020) Prenatal Diagnosis and Molecular Cytogenetic Identification of Small Supernumerary Marker Chromosomes: Analysis of Three Prenatal Cases Using Chromosome Microarray Analysis. *Aging*, **13**, 2135-2148. <https://doi.org/10.18632/aging.202220>
 - [19] Gaspar, N.S., Rocha, G., Grangeia, A. and Soares, H.C. (2022) Cat-Eye Syndrome: A Report of Two Cases and Literature Review. *Cureus*, **14**, e26316. <https://doi.org/10.7759/cureus.26316>
 - [20] Xue, J., Shen, R., Xie, M., Liu, Y., Zhang, Y., Gong, L., *et al.* (2021) 22q11.2 Recurrent Copy Number Variation-Related Syndrome: A Retrospective Analysis of Our Own Microarray Cohort and a Systematic Clinical Overview of Clingen Curation. *Translational Pediatrics*, **10**, 3273-3281. <https://doi.org/10.21037/tp-21-560>
 - [21] Navon Elkan, P., Zhou, Q., *et al.* (2025) The Cat Eye Syndrome Chromosome Region, Candidate 1 (CECR1) Encodes Adenosine Deaminase 2 (ADA2), Which Is the Major Extracellular Adenosine Deaminase. *Rheumatology*, **35**, 138-142.
 - [22] Pavani, H., Baskar, R., *et al.* (2025) Extracellular Adenosine Deamination Primes Tip Organizer Development in Dictyostelium. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.12.09.627566>
 - [23] Niri, F., Terpstra, A.N., Lim, K.R.Q. and McDermid, H.E. (2021) Chromatin Remodeling Factor CECR2 Forms Tissue-Specific Complexes with CCAR2 and LUZP1. *Biochemistry and Cell Biology*, **99**, 759-765. <https://doi.org/10.1139/bcb-2021-0019>
 - [24] Akula, S.K., Chen, A.Y., Neil, J.E., *et al.* (2023) Exome Sequencing and the Identification of New Genes and Shared Mechanisms in Polymicrogyria. *JAMA Neurology*, **80**, 980-988.
 - [25] de Amorim, A.M., *et al.* (2025) Molecular Mechanisms of Recruitment, Function and Regulation of UPF1 in Histone mRNA Decay. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2025.02.23.639735>
 - [26] Vassilopoulos, A., *et al.* (2024) Genetic Diversity of CHC22 Clathrin Impacts Its Function in Glucose and Neuronal Pathways. *eLife*, **13**, e84567.
 - [27] Hou, H., Chen, H., Wang, X., Yuan, C., Yang, Q., Liu, Z., *et al.* (2019) Genetic Characterisation of 22q11.2 Variations and Prevalence in Patients with Congenital Heart Disease. *Archives of Disease in Childhood*, **105**, 367-374. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316634>
 - [28] Glaeser, A.B., Santos, A.S., Diniz, B.L., Deconte, D., Rosa, R.F.M. and Zen, P.R.G. (2020) Candidate Genes of Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum in 22q Region: A Systematic Review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **182**, 2624-2631. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61841>
 - [29] Jedraszak, G., Receveur, A., Andrieux, J., *et al.* (2023) Cat Eye Syndrome: Clinical, Cytogenetics and Familial Findings in a Large Cohort of 43 Patients Highlighting the Importance of Congenital Heart Disease and Inherited Cases. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **185**, 1-7.
 - [30] Li, J., Zhang, Y., Diao, Y., Li, R., Jiang, L., Zhou, L., *et al.* (2021) A De Novo sSMC(22) Characterized by High-Resolution Chromosome Microarray Analysis in a Chinese Boy with Cat-Eye Syndrome. *Case Reports in Genetics*, **2021**, Article ID: 8824184. <https://doi.org/10.1155/2021/8824184>
 - [31] Wu, X., Su, L., Shen, Q., Guo, Q., Li, Y., Xu, S., *et al.* (2022) Chromosomal Abnormalities and Pregnancy Outcomes for Fetuses with Gastrointestinal Tract Obstructions. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 918130. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.918130>
 - [32] Jeong, H., Dishuck, P.C., Yoo, D., Harvey, W.T., Munson, K.M., Lewis, A.P., *et al.* (2025) Structural Polymorphism and Diversity of Human Segmental Duplications. *Nature Genetics*, **57**, 390-401. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-02051-8>