

染色体微阵列技术在 2000 例儿科患者中的应用

袁海明 朱钧萍 邓小燕 陈梦帆 李欣蔚 李秋丽 吕芬

510330 广州金域医学检验中心有限公司

通信作者:袁海明, Email: haimingyuan@sina.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.027

【摘要】 目的 讨论出生缺陷与染色体异常的关系以及染色体微阵列(chromosomal microarray analysis, CMA)在儿科遗传病诊断中的应用价值。**方法** 收集临床评估的出生缺陷患儿外周血样本 2000 例,应用 CMA 进行分析。**结果** 在 2000 例出生缺陷患儿中,522 例找出了致病原因,检出率达 26.1%。其中 24 例为非整倍体,11 例为嵌合体,11 例为单亲二倍体,其余 476 例为染色体微缺失/微重复,这些异常应用染色体核型分析很难检出。**结论** 相对于染色体核型分析,CMA 可显著提高出生缺陷患儿的检出率。

【关键词】 出生缺陷; 染色体微阵列; 染色体核型分析; 拷贝数变异

Chromosomal microarray analysis of 2000 pediatric cases Yuan Haiming, Zhu Junping, Deng Xiaoyan, Chen Mengfan, Li Xinwei, Li Qiuli, Lyu Fen

Guangzhou Kingmed Center for Clinical Laboratory, Guangzhou, Guangdong 510330, China

Corresponding author: Yuan Haiming, Email: haimingyuan@sina.cn

【Abstract】 Objective To assess the feasibility of chromosomal microarray analysis (CMA) for studying the correlation between birth defects and chromosomal aberrations. **Methods** A total of 2000 patients with birth defects were recruited for the CMA testing. **Results** Five hundred twenty two patients (26.1%) were found to have chromosomal abnormalities. These included 24 cases with numerical abnormalities, 11 with mosaicisms, and 11 with uniparental disomies. The remaining 476 cases were of well-known microdeletion or microduplication syndromes. The advantage of CMA over conventional karyotyping was demonstrated in many cases. **Conclusion** As a powerful tool for patients with birth defects, CMA can produce a higher diagnostic yield compared with conventional karyotyping.

【Key words】 Birth defect; Chromosomal microarray analysis; Karyotyping; Copy number variants

出生缺陷也称先天异常,是指由于遗传因素、环境因素或两者共同作用于孕前或孕期,引起胚胎或胎儿在发育过程中发生解剖学结构和(或)功能上的异常^[1]。染色体病是导致出生缺陷的一类遗传性疾病,据报道我国活产婴儿中染色体异常者约占 0.73%^[2]。拷贝数变异(copy number variants, CNVs)指大于 1 kb 的染色体变异(基因组变异),包括核型分析检测不到的基因组微缺失和微重复,广泛存在于人类基因组中^[3-4]。已有大量研究证实 CNVs 与许多疾病相关,包括数百种染色体微缺失、微重复综合征,并且是先天畸形和神经发育障碍的主要病因,包括智力低下(mental retardation, MR)^[5-6]、自闭症(autism)^[7-9]、精神分裂症(schizophrenia)等^[10-11]。传统的染色体核型分析通常可检测 5 Mb 以上的遗传物质改变,无法对许多具有致病性的染色体亚显微结构变异——染色体微缺

失/微重复作出检测,此外该技术需要细胞培养,操作耗时较长。染色体微阵列(chromosomal microarray analysis, CMA)又称染色体芯片,可在全基因组范围内同时检测染色体微缺失、微重复等基因组失衡现象和单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)、嵌合体等,对出生缺陷患儿检出率达到 15%~20%,而核型分析为 3%左右。目前 CMA 已作为产前、产后遗传病诊断中的一线诊断技术^[12-14]。我们应用 CMA 对 2000 例出生缺陷患儿进行了检测,并通过夫妻双方进行检测,对再次生育进行了遗传风险评估。

1 对象与方法

1.1 对象 收集送检金域医学检验中心 2000 例出生缺陷患儿,包括不明原因智力低下、发育迟缓、多发畸形、自闭症、癫痫等。患儿年龄在 4 天~16 岁之间,男

女比例约为 9:7。所有患儿均由其父母或监护人签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 CMA 分析

采取患儿 2 mL 静脉血,应用 QIAGEN 试剂盒提取基因组 DNA。应用美国 Affymetrix 公司生产的 CytoScanHD(195 万 CNV 探针+75 万 SNP 探针)芯片对样本进行检测。对所得的原始数据应用 Affymetrix Chromosome Analysis Suite Software 进行分析。参照国际基因组 CNV 多态性数据库 DGV、UCSC Genome Browser、DECIPHER 以及 ISCA 数据库及相关文献判读 CNV。

1.2.2 CMA 结果解读

按照美国 ACMG 指南^[15],将 CNVs 分为 4 个等级:(1)临床致病性 CNVs;(2)临床可能致病性 CNVs;(3)临床意义不明的 CNVs;(4)良性 CNVs。对于临床意义不明 CNVs,需验证该 CNVs 是新生突变还是遗传自父母,再进行判断。

2 结果

2.1 临床表型分类

对 2000 例出生缺陷患儿进行检测,阳性为 522 例(包括临床致病性 CNVs、可能致病性 CNVs 和 UPD),阳性率为 26.1%。临床送检的样本患者的临床表型往往并不单一,如以发育迟缓为主就诊的患者往往合并智力低下、多发畸形、癫痫等。我们按照临床表型进行分类,并对各类别所检阳性率进行统计分析发现,合并不同临床表型的患者应用 CMA 检测阳性率间有显著差异(表 1)。从表中数据分析可知多系统发生异常的阳性率远高于单一表型的阳性率,这些数据可作为临床送检提高阳性率的参考。

2.2 CNVs 类型分类

根据 522 例阳性样本所检测 CNV 类型分为染色体微缺失或微重复、染色体末端缺失或重复、染色体末端同时发生缺失和重复、非整倍体、嵌合体和 UPD 等 6 类(表 2)。并总结所检测出的主要临床致病性微缺失/微重复综合征(阳性例数 ≥ 3)(表 3)、UPD(表 4)以及嵌合体(表 5)。

2.3 遗传方式分类

患儿检测出致病位点后,应用 CMA 或荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridi-

表 1 2000 例出生缺陷患儿的临床表型及检测结果

临床表型	例数	阳性例数	阳性率 (%)
智力低下	169	27	16.0%
发育迟缓	296	74	25.0%
多发畸形	116	31	26.7%
自闭症	123	9	7.3%
癫痫	127	10	7.9%
两个系统的异常	523	152	29.1%
3 个或以上系统的异常	646	219	33.9%

表 2 522 例阳性病例 CNV 类型

CNV 类型	例数	所占比例 (%)
染色体微缺失/微重复	330	63.2
染色体末端缺失或重复	109	20.9
染色体末端同时发生缺失和重复	37	7.1
非整倍体	24	4.6
嵌合体	11	2.1
单亲二倍体	11	2.1

zation, FISH)技术对患儿父母进行了检测,见表 6。若父母携带同样致病片段或相应片段发生染色体平衡易位,再次生育遗传风险高,建议再次生育及早做产前诊断或植入前遗传病诊断,以避免再次生育类似的患儿。

3 讨论

CMA 技术分辨率高,无需标本培养,检测流程标准化,操作周期短,相比于核型分析具有明显优势,因此已替代核型分析成为产后遗传病诊断的一线技术,目前已广泛应用于智力低下、发育迟缓、多发畸形、自闭症等检测^[12-13]。

我们对临床诊断为出生缺陷的 2000 例样本进行了 CMA 检测,共检测出 522 例阳性样本,检出率高达 26.1%,高于国外报道 15%~20%的检出率^[12]。原因是临床送检 CMA 检测的患儿症状较严重。从表 2 可以看出,1169 例均是有两个及两个以上系统发生异常,患儿均有中重度智力低下,发育迟缓,且往往伴有多发畸形、自闭症、癫痫等等,故检出率较高。我们对所有检出临床致病性和可能致病性 CNVs 片段大小进行分析发现,片段大于 5 Mb 病例为 92 例(包括非整倍体),加上 7 例整条染色体发生嵌合,而应用核型分析进行检测,在较理想情况下检出率为 4.95%,远低于 CMA 检出率。并且核型分析需要标本培养,耗时耗力,对技术人员依赖性比较强。

需要指出的是,CMA 也存在局限性:(1)不能检测染色体平衡易位(相互易位、罗伯逊易位、倒位、平衡插入等);(2)不能检测点突变及串联重复序列扩增所致的遗传病;(3)不能检测到低于检测下限的基因组不平衡现象;(4)会检测出临床意义不明 CNVs。由于 CMA 不能检测染色体平衡易位,故核型分析和 FISH 技术在某些特定情况下仍具有优势^[15-17]。例如在先证者应用 CMA 检测出在染色体末端发生缺失和(或)重复,若要了解患儿致病片段遗传方式及对夫妻双方再次生育做遗传风险评估时,此时就需要应用 FISH 或核型分析(视片段大小)对夫妻双方进行检测。又如检测出 13、14、15 号染色体发生 UPD,此时对患儿父母进行检测时就需要应用核型分析以排除该染色体发生

表 3 检测出的临床致病性微缺失/微重复综合征(阳性例数≥3 例)在染色体的分布及发生率

染色体区域	关联的综合征	例数	可能关键的致病基因	占阳性样本比例(%)
1p36.33p36.32	1p36 微缺失综合征	11	GABRD, EPHAB	21.1
1q21	1q21.1 微缺失/微重复综合征	10	CHD1L, PRKAB2, GJA5, FMO5, BCL9, ACP6, GJA8, GPR89B	19.2
1q44	1q44 微缺失综合征	3	HNRNPU, FAM36A	5.7
2q22.3	Mowat-Wilson 综合征	3	ZEB2	5.7
2q23.1	2q23.1 微缺失综合征	3	MBD5	5.7
2q31.1	2q31.1 微缺失综合征	3	ABC11, LRP2, BBS5, GAD1, DCAF17, AGC1, ITGA6	5.7
2q37	2q37 微缺失综合征	3	HDAC4, FARP2, HDLBP, PASK, PER2	5.7
3p26.3	3p 缺失综合征	4	CNTN4, CRBN, CHL1	7.7
3q29	3q29 微缺失综合征	4	RNF168, FBXO45, PAK2, DLG1	7.7
4p16.3	Wolf-Hirschhorn 综合征	5	WHSC1, LETM1, MSX1	9.6
4q21	4q21 微缺失综合征	3	PRKG2, RASGEF1B, HNRNPD, HNRPDL, ENOPH1, SCD5	5.7
5p15.33p15.32	猫叫综合征	10	CTNND2	19.2
5q14.3	5q14.3 微缺失综合征	6	MEF2C	11.5
7q11.23	Williams-Beuren 综合征/ 7q11.23 微重复综合征	14	BAZ1B, ELN, LIMK1, CLIP2, GTF2IRD1, GTF2I	26.8
9q34.3	Kleefstra 综合征	4	EHMT1	7.7
11p15.5	Beckwith-Wiedeman/Silver-Russell 综合征	5	H19, IGF2, INS, TH	9.6
11q23.3q25	Jacobsen 综合征	3	KIRREL3, ETS1, FLII, KCNJ5, BARX2	5.7
15q11.2q13.1	Prader-willi/Angelman 综合征	37	UBE3A, SNRPN	70.9
16p13.3	Rubinstein-Taybi 综合征	4	CREBBP	7.7
16p11.2	16p11.2 微缺失/微重复综合征	11	SH2B1, CDR2	21.1
16p13.11	16p13.11 微缺失/微重复综合征	4	NDE1, NTAN1	7.7
17p12	遗传性压力易感性神经病(HNPP)/ 腓骨肌萎缩病 1 型 A 亚型(CMT1A)	4	PMP22	7.7
17p13.3	Miller-Dieker 综合征	3	PMP22	5.7
17p11.2	Smith magenis 综合征	4	PAFAH1B1	7.7
18q21.2	Pitt-Hopkins 综合征	3	RAI1	5.7
18q22.1q23	18q 缺失综合征	4	TCF4	7.7
22q11.21	DiGeorge 综合征	6	NETO1, FBXO15, TSHZ1, NFATC1, SALL3, ATP9B	11.5
22q13.33	Phelan-McDermid 综合征	9	TBX1, COMT	17.2
Xp11.22	Xp11.2 微重复综合征	9	SHANK3	17.2
Xq22.2	Pelizaeus-Merzbacher 病	4	HSD17B10, HUWE1	7.7
Xq28	MECP2 重复综合征	8	PLP1	15.3
	Rett 综合征	7	MECP2	13.4
		4	MECP2	7.7

表 4 522 例阳性样本中所检测出的 UPD 类型及与疾病相关性

染色体 UPD	15	7	14	整套基因组嵌合 UPD	13	X
例数	6	1	1	1	1	1
是否印记染色体	是	是	是	是	否	否
来源	4 例母源, 2 例父源	母源	父源	父源	未知	未知
疾病	母源: Prader-Willi 综合征 父源: Angelman 综合征	Silver-Russell 综合征	Kagami 综合征	Beckwith-Wiedeman 综合征 + Kagami 综合征	隐性遗传病	隐性遗传病
所占比例(%)	54.5	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1

表 5 522 例阳性样本中所检测出的染色体嵌合体类型及发生率

染色体嵌合体	嵌合三体				染色体片段嵌合			46,XY/47,XYY	多条染色体片段发生嵌合重排
	9	14	17	X	8p12q21.3 发生重复嵌合 54.7 Mb	9q33.3q34.11 发生重复嵌合 2.4 Mb	13q11q14.11 发生重复嵌合 24.5 Mb		
例数	1	1	1	1	1	1	1	3	1
所占比例(%)	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1	27.2	9.1

表 6 部分染色体微缺失/微重复阳性样本按其遗传方式分类

患儿 CNV 类型	父母验证例数	遗传自父母	父母染色体突变类型	检测方法
染色体内微缺失/微重复	109	15(13.8%)	发生同样微缺失/微重复	CMA 或 FISH
染色体末端缺失或重复	43	11(25.6%)	相应片段发生平衡易位	FISH
染色体末端同时发生缺失和重复	17	17(100%)	相应片段发生平衡易位	FISH

罗伯逊易位的可能性,以便对再次生育进行遗传风险评估。在此种情况下,核型分析、FISH 将弥补 CMA 技术的不足。

CMA 也会检测到临床意义不明 CNVs,给结果解释带来困难与挑战^[15]。这就使得我们如何选择染色体芯片成为问题。目前商业化芯片设计的探针在整个基因组均匀覆盖,可检测到许多已知良性 CNVs,但无疑会浪费探针空间,增加成本,同时也会检测到临床意义不明 CNVs,给结果解读带来困难,益处就是可以发现未知 CNVs。国外多个实验室根据以往的经验设计了多款"靶向微阵列芯片",在靶向已报道的与遗传性微缺失和微重复综合征相关区域和在人类孟德尔遗传(OMIM)确认的致病基因所在区域增加探针密度,同时包含全基因组的骨架区域(backbone),减少人群中良性 CNVs 区域的探针密度,甚至不设计探针。这类芯片无疑对产前诊断的结果解释非常有利。目前由波士顿儿童医院研发的 ClariView Array 芯片(4×180 k)、贝勒医学院研发的 BCM aCGH+SNP 芯片(4×180 k,2×400 k)、国际细胞基因组芯片标准协作组(ISCA)研发的 ISCA aCGH+SNP 芯片(4×180 k),以及香港中文大学研发的胎儿芯片 aCGH(4×44 k)均为靶向微阵列芯片^[18-20]。

CMA 检测适应证较广泛,智力低下、发育迟缓、多发畸形及自闭症等均适用于 CMA 检测^[12-13]。随着人们对 CNVs 认识的加深和 CMA 在临床诊断能力的逐步推广,癫痫、先天性心脏病、矮小、肥胖、注意缺陷多动障碍等也已被推荐为 CMA 检测的适应证^[21-31]。CMA 对出生缺陷患儿疾病诊断、预后和治疗以及夫妻双方再次生育的遗传风险评估都起到积极的指导作用,显示出了强大的临床功效,必将能够有效的为临床服务。

利益冲突 无

参 考 文 献

- Yu M, Ping Z, Zhang S, et al. The survey of birth defects rate based on birth registration system[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(1):7-14. DOI: 10.4103/0366-6999.147785.
- 崔向英,林宝宁. 5000 例新生儿脐带血染色体核型分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2007, 15(5):49-56. Cui XY, Lin BN. Karyotype analysis for 5000 cases of neonatal umbilical cord blood[J]. *Chin J Birth Health Hered*, 2007, 15(5):49-56.
- Feuk L, Marshall CR, Wintle RF, et al. Structural variants: changing the landscape of chromosomes and design of disease studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(1):R57-R66.
- Freeman JL, Perry GH, Feuk L, et al. Copy number variation: new insights in genome diversity[J]. *Genome Res*, 2006, 16(8):949-961.
- Friedman JM, Baross G, Delaney AD, et al. Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation[J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(3):500-513.
- Wagenstaller J, Spranger S, Lorenz-Depiereux B, et al. Copy-number variations measured by single-nucleotide-polymorphism oligonucleotide arrays in patients with mental retardation[J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(4):768-779.
- Marshall CR, Noor A, Vincent JB, et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder[J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(2):477-488. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.12.009.
- Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism[J]. *Science*, 2007, 316(5823):445-449.
- Autism Genome Project Consortium, Szatmari P, Paterson AD, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(3):319-328.
- Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia[J]. *Nature*, 2008, 455(7210):232-236. DOI: 10.1038/nature07229.
- Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia[J]. *Science*, 2008, 320(5875):539-543. DOI: 10.1126/science.1155174.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(5):749-764. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
- Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities[J]. *Genet Med*, 2010, 12(11):742-745. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181f8baad.
- Lo JO, Shaffer BL, Feist CD, et al. Chromosomal microarray analysis and prenatal diagnosis[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2014, 69(10):613-621. DOI: 10.1097/OGX.000000000000119.
- Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants[J]. *Genet Med*, 2011, 13(7):680-685. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182217a3a.
- Flore LA, Milunsky JM. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2012, 19(4):173-180. DOI 10.1016/j.spen.2012.09.004.
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23):2185-2193. DOI: 10.1056/NEJMoa1201569.
- Kearney HM, South ST, Wolff DJ, et al. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities[J]. *Genet Med*, 2011, 13(7):676-679. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31822272ac.
- Shen Y, An Y, Wu BL. Standardization and diversification of copy number microarray testing for clinical diagnostics—implications of the cross-platform/algorithm study on clinical diagnostic chromosomal microarray analysis[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(10):1354-1356. DOI: 10.1373/clinchem.2011.171769.
- 安宇,吴柏林. 染色体微阵列芯片分析技术应用于产前诊断的关键问题探讨[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2014, 33(3):157-161. An Y, Wu BL. Application of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis: some essential issues. *J Int Reprod Health/Fam Plan*, 2014, 33(3):157-161.
- Olson H, Shen Y, Avallone J, et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(6):943-958. DOI: 10.1002/ana.24178.
- Mefford HC. CNVs in Epilepsy[J]. *Curr Genet Med Rep*, 2014, 2:162-167.
- Scheffer IE, Mefford HC. Epilepsy: Beyond the single nucleotide variant in epilepsy genetics[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(9):490-491. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.146.
- Gelb BD, Chung WK. Complex genetics and the etiology of human congenital heart disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4(7):a013953. DOI: 10.1101/cshperspect.a013953.
- Glessner JT, Bick AG, Ito K, et al. Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data[J]. *Circ Res*, 2014, 115(10):884-896. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304458.
- Dauber A, Yu Y, Turchin MC, et al. Genome-wide association of copy-number variation reveals an association between short

stature and the presence of low-frequency genomic deletions[J]. Am J Hum Genet, 2011, 89(6):751-759. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.10.014.

- [27] Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB, et al. Rare copy number variants are a common cause of short stature[J]. PLoS Genet, 2013, 9(3):e1003365. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003365.
- [28] Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2[J]. Nature, 2010, 463(7281):671-675. DOI: 10.1038/nature08727.
- [29] Bochukova EG, Huang N, Keogh J, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity[J]. Nature, 2010, 463(7281):666-670. DOI: 10.1038/nature08689.

- [30] Vuillaume ML, Naudion S, Banneau G, et al. New candidate loci identified by array-CGH in a cohort of 100 children presenting with syndromic obesity[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(8):1965-1975. DOI: 10.1002/ajmg.a.36587.
- [31] Williams NM, Zaharieva I, Martin A, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis [J]. Lancet, 2010, 376(9750):1401-1408. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61109-9.

(收稿日期:2015-03-31)
(本文编辑 张谦)

• 家系报告 •

Emery-Dreifuss 肌营养不良症一家系两例

魏倩倩 欧汝威 商慧芳

610041 成都, 四川大学华西医院神经内科

通信作者: 商慧芳, Email: hfshang2002@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.036

先证者 女, 13 岁, 因“四肢无力、关节活动受限 7 年”就诊。先证者系第 1 胎, 足月顺产, 幼时生长发育良好, 6 岁时出现进行性四肢乏力, 伴肌肉萎缩, 关节活动受限, 以踝关节、肘关节、肩关节及颈椎受累为主, 行走时步态异常。病情进行性加重, 关节出现挛缩畸形, 行走困难加重, 易摔跤, 体重明显下降, 消瘦。查体: 消瘦体型, 营养不良, 强迫体位, 胸廓对称, 心肺腹未见异常。颈部各方向活动轻度受限。双上肢抬举轻度受限, 脊柱轻度侧弯, 活动轻度受限。双侧肘关节、髋关节、膝关节、踝关节活动中度受限, 伴关节挛缩, 足背屈畸形。四肢肌肉对称性萎缩, 尤以双下肢为著。四肢肌力 4⁺ 级, 肌张力降低, 腱反射消失, 病理征未引出, 无感觉障碍。血清肌酸激酶升高 (451 U/L) (正常参考值: 19! 226 U/L), 其他生化检查结果正常。心电图未见异常。全段脊髓增强扫描示腰椎侧弯。踝关节 X 片示双侧轻度足内翻。头颅 MRI 未见异常。肌电图示双侧肱二头肌、三角肌呈肌源性损害。基因检测: 假肥大型肌营养不良基因未见突变, Emery-Dreifuss 肌营养不良 (Emery-Dreifuss muscular dystrophy, EDMD) 的致病基因核纤层蛋白 A/C 基因 (Lamin A/C gene, LMNA) 第 9 外显子发生 c.1583C>G 杂合错义突变, 导致苏氨酸被替换为精氨酸 (p. Thr528Arg) (图 1)。根据先证者临床表现、查体、辅助检查及基因检测确诊为 EDMD。

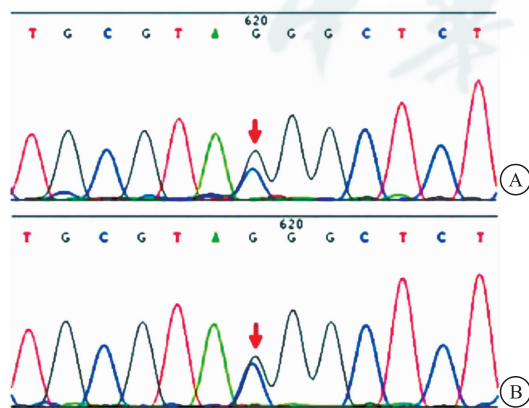


图 1 先证者(A)及母亲(B)的 LMNA 基因第 9 外显子测序结果 箭头示 c.1583C>G 杂合突变

家系调查: 先证者母亲, 36 岁, 病情发展与先证者类似, 7 岁开始出现四肢对称性无力, 肌肉萎缩, 行走姿势异常伴跟腱挛缩。分别于 7 岁和 12 岁时行跟腱手术治疗, 但病情缓慢加重, 现活动耐力下降, 运动后出现明显的胸闷、心累症状。查体: 神清, 重度营养不良, 全身肌肉萎缩, 颈部活动受限, 四肢关节僵硬

挛缩, 脊柱侧弯, 肌力 4 级, 四肢腱反射消失, 左下肢病理征可疑阳性, 右下肢病理征阴性。基因测序结果显示 LMNA 基因第 9 外显子 c.1583C>G 杂合错义突变。先证者的外祖父母为非近亲结婚。该家系符合常染色体显性遗传方式。

讨论 EDMD 是一种少见的慢性进行性肌营养不良。临床表现存在典型的三联症: (1) 儿童期发病, 早期出现颈部、肘关节及跟腱等的挛缩, 导致关节活动受限; (2) 进行性加重的肌肉无力和萎缩; (3) 心脏传导异常^[1]。大多数 EDMD 呈 X 连锁隐性遗传, 少数为常染色体显性遗传。X 连锁隐性遗传 EDMD 的致病基因为 Emerin 基因 (EMD), 编码 emerin 蛋白, 调节细胞核的结构和功能的稳定。EMD 基因突变可导致 emerin 蛋白表达缺失, 引起基因调节力度下降, 细胞凋亡增加, 导致 EDMD 的发生。突变主要包括错义突变、移码突变及无义突变等。LMNA 是常染色体显性遗传性 EDMD 最常见的致病基因, 编码核纤层蛋白 A 和 C, 核纤层蛋白 A 和 C 是位于核浆内的主要支架蛋白, 调控细胞核的生长、DNA 复制、RNA 剪接等多种功能。极少数的 EDMD 呈常染色体隐性遗传, 其致病基因亦为 LMNA。我们报告的家系中, 根据先证者及其母亲的临床表现, 基因检测结果为 LMNA 基因的第 9 外显子 c.1583C>G 杂合错义突变, 可能为常染色体显性遗传的 EDMD, 该突变在西方人群和我国人群均有报道^[2-3]。先证者较其母亲发病年龄更早, 临床症状较重, 进展较快, 这提示 EDMD 具有遗传及临床异质性, 不同家系成员间疾病的严重程度和进展情况差异较大。基因检测是确诊 EDMD 最可靠的方法。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bonne G, Quijano-Roy S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies [J]. Handb Clin Neurol, 2013, 113: 1367-1376. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00007-1.
- [2] Vytopil M, Benedetti S, Ricci E, et al. Mutation analysis of the lamin A/C gene (LMNA) among patients with different cardiomyopathy phenotypes [J]. J Med Genet, 2003, 40(12): e132. DOI: 10.1136/jmg.40.12.e132.
- [3] 袁军辉, 胡静, 赵哲, 等. 一个常染色体显性遗传 Emery-Dreifuss 型肌营养不良家系的基因突变分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(2): 136-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2010.02.004.
- Yuan JH, Hu J, Zhao Z, et al. Mutation analysis of a Chinese family with autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy [J]. Chin J Med Genet, 2010, 27(2): 136-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2010.02.004.

(收稿日期:2015-04-07)
(本文编辑 张丽玲)