

# 应用染色体微阵列分析产前诊断 15q13 微重复一例

林忱昭<sup>1</sup>, 齐碧如<sup>1</sup>, 胡建苏<sup>2</sup>, 黄玉钿<sup>3</sup>, 黄秀琼<sup>4</sup>

1. 福建医科大学附属福州市第一医院妇产科, 福建 福州 350009;
2. 福建医科大学附属福州市第一医院超声科, 福建 福州 350009;
3. 福建医科大学附属福州市第一医院病理科, 福建 福州 350009;
4. 福建医科大学附属福州市第一医院检验科, 福建 福州 350009

**摘要:** 目的 评价染色体微阵列分析(CMA)用于常规心脏超声发现胎儿心脏发育异常产前诊断中的价值,分析染色体 15q13 微重复与心脏发育异常的关系。**方法** 常规心脏超声发现胎儿心脏发育异常的孕妇采集羊水标本分别进行 G 带核型和 CMA 分析,收集引产胎儿脏标本进行病理切片检查。**结果** 染色体核型为 46, XN (正常染色体,性别未知),未见异常核型。CMA 分析显示,胎儿在 15 号染色体 15q13.2q13.3 区段存在 1.8 Mb 片段的重复,内含 TRPM1、KLF13、OTUD7A、CHRNA7 等 7 个 OMIM 基因,该片段位于 15q13.3 区段 BP4-BP5 区域。胎儿心脏大体标本显示左心室内实性占位,病理检查证实为心脏横纹肌瘤。**结论** 对于常规心脏超声发现胎儿心脏发育异常的病例,推荐采用 CMA 分析以早期发现胎儿可能存在的先天性遗传基因异常,从而为孕妇及家属提供产前诊断咨询。胎儿心脏横纹肌瘤形成可能与 15q13 微重复有关。

**关键词:** 15q13 微重复; 心脏横纹肌瘤; 拷贝数变异; 染色体微阵列分析

**中图分类号:** R 714.5 R 446 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)03-0408-04

## Chromosome microarray analysis of 15q13 microduplication in prenatal diagnosis: a case report

LIN Chen-zhao\*, Qi Bi-ru, HU Jian-su, HUANG Yu-dian, HUANG Xiu-qiong

\* Department of Gynecology and Obstetrics, Fuzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350009, China

Corresponding author: Qi Bi-ru, E-mail: mogust2018@163.com

**Abstract: Objective** To evaluate the value of chromosome microarray analysis (CMA) in prenatal diagnosis of fetal cardiac dysplasia by echocardiography, and to analyze the relationship between chromosome 15q13 microduplication and cardiac dysplasia. **Methods** Amniotic fluid samples were collected from pregnant women with abnormal fetal heart development who were found by echocardiography, and they were detected by G-banding karyotype and CMA respectively, and pathological section examination was carried out on fetal viscera samples from induced labor. **Results** The karyotype was 46, XN (normal chromosome, gender unknown), no abnormal karyotype was found. CMA showed that there was 1.8 Mb repeat in 15q13.2q13.3 of chromosome 15, including 7 OMIM genes such as TRPM1, KLF13, OTUD7A and CHRNA7, which were located in Bp4-Bp5 of 15q13.3. The gross specimen of fetal heart showed solid space occupying in the left ventricle, which was confirmed as rhabdomyoma by pathological examination. **Conclusion** CMA is recommended to detect the fetal congenital genetic abnormalities in the early stage, so as to provide prenatal diagnosis consultation for pregnant women and their families. The formation of fetal cardiac rhabdomyoma may be related to 15q13 microduplication.

**Key words:** 15q13 microduplication; Rhabdomyoma of heart; Copy number variation; Chromosome microarray analysis

**Fund program:** Fuzhou Health and Family Planning Science and Technology Project (2018-S-wq3); Fuzhou Municipal Clinical Medical Center Project (2018080301)

染色体微阵列分析(CMA)技术是一项高分辨率的全基因组筛查技术,可以检出大多数染色体不平衡

改变,以及拷贝数变异(CNV)的微小缺失(microdeletion)和微小重复(microduplication)<sup>[1-2]</sup>。CNV可

导致多种严重疾病,包括神经发育性疾病以及先天性异常。CMA 比传统核型分析的分辨率更高,可以检出低至 50 ~ 100 kb 的微缺失和微重复,CMA 也可以检出在核型分析中貌似平衡的重排的断裂点附近的 CNV<sup>[3]</sup>。染色体 15q13 微重复是临床上比较罕见的一种 CNV,表型可表现为智力障碍、自闭症、癫痫、多动症以及其他各种神经精神障碍等<sup>[4-5]</sup>。本文报道了 1 例应用 CMA 技术进行检测,发现胎儿在 15 号染色体 15q13.2q13.3 区段存在 1.8 Mb 片段的重复,该片段位于 15q13.3 区段 BP4-BP5 区域,并讨论分析染色体 15q13 微重复与心脏发育异常的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

孕妇,33 岁,系 G1P0 23<sup>+</sup>4 周(2017 年 11 月 3 日)转诊本院行彩超检查发现胎儿左心室高回声团块(大小 1.80 cm × 1.57 cm),考虑心脏横纹肌瘤可能,胎儿左侧侧脑室增宽(1.11 cm),左心室点状强回声。2017 年 11 月 8 日行超声引导下羊水穿刺抽取 30 ml 羊水,同时进行常规 G 显带核型分析技术和 CMA 检测。孕妇于 28<sup>+</sup>3 周(2017 年 12 月 7 日)复查彩超示:胎儿左心室多发高回声(大小 3.30 cm × 2.03 cm),左心室流出道受压,肿瘤明显增大,左侧侧脑室后角内径:0.92 cm。于孕 34 周(2018 年 1 月 15 日)在福建省妇幼保健院行胎儿颅脑磁共振示:胎儿左侧额叶脑形态异常,伴左侧脑室前角不规则扩张,需考虑左侧额叶无脑回畸形伴脑皮质发育不良。于孕 35<sup>+</sup>2 周(2018 年 1 月 25 日)再次复查彩超示:左心室多发高回声团块(大小 4.35 cm × 3.13 cm),胎儿左侧侧脑室前角形态异常,内径增宽(2.02 cm)。孕妇平素月经规则,自然怀孕,孕期顺利,无特殊不适,无抽烟、嗜酒史,无胎儿畸形家族史,无病毒感染史,否认孕期口服特殊药物,孕期行无创产前基因检测示:低风险,孕期该孕妇行心脏彩超示:心脏结构、心脏功能未见明显异常。最终孕妇及其家属选择引产终止妊娠,于 2018 年 1 月 27 日引产一男胎。于 2018

年 8 月 12 日夫妻双方进行 CMA 检测,该孕妇为 15q13.2q13.3 区段存在 2.5 Mb 片段的重复,考虑胎儿 15q13.2q13.3 区段存在 1.8 Mb 片段的重复为遗传母亲。

## 1.2 方法

### 1.2.1 制片及 G 显带

超声引导下穿刺抽取约 20 ml 羊水,进行接种、培养、收获、滴片、G 显带及分析。

### 1.2.2 CMA

采集羊水约 10 ml,使用浙江博圣生物技术股份有限公司的 750 K 基因芯片进行微阵列比较基因组杂交的检测。

### 1.2.3 标本及病理切片

将心脏标本送检我院病理科进行病理切片检查。

## 2 结果

### 2.1 心脏超声及胎儿头颅磁共振

孕 35<sup>+</sup>2 周心脏彩超示:左心室多发高回声团块(大小 4.35 cm × 3.13 cm),考虑心脏横纹肌瘤可能性大(图 1a、图 1b)。胎儿左侧额叶脑形态异常,伴左侧脑室前角不规则扩张,需考虑左侧额叶无脑回畸形伴脑皮质发育不良(图 1c、图 1d)。

### 2.2 G 显带核型分析

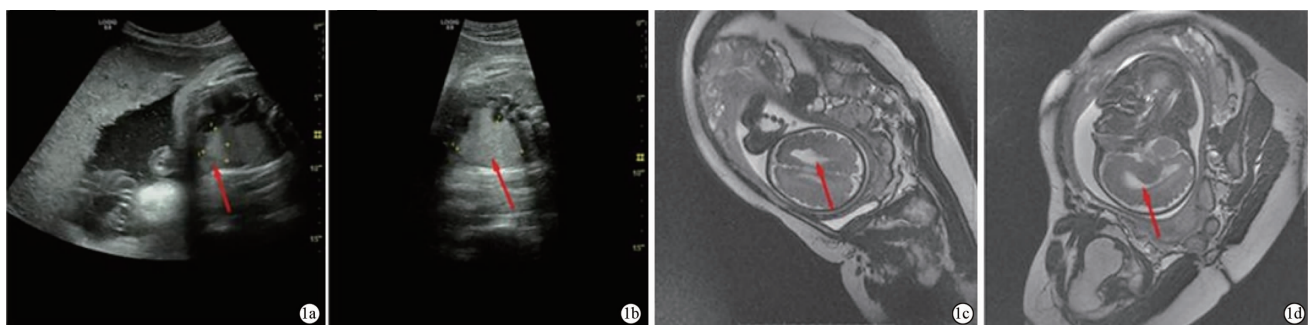
羊水细胞 G 显带核型分析结果为 46, XN(正常染色体,性别未知),未见异常核型。

### 2.3 CMA

经羊水样本进行 CMA,芯片检测结果显示胎儿在 15 号染色体 15q13.2q13.3 区段存在 1.8 Mb 片段的重复,内含 TRPM1、KLF13、OTUD7A、CHR-NA7 等 7 个 OMIM 基因,该片段位于 15q13.3 区段 BP4-BP5 区域。见图 2。

### 2.4 病理检测结果

标本及病理胎儿心脏大体标本显示左心室内实性占位(大小约 4 cm × 3 cm)(图 3a)。病理组织切片可见典型的“蜘蛛细胞”,由充满糖原的胞浆及延长放射至细胞周边的细胞丝组成,病理证实左心室占位为心脏横纹肌瘤(图 3b ~ 3d)。



注:1a、1b:胎儿心脏彩超示左心室多发高回声团块;1c、1d:胎儿颅脑磁共振图示左侧额叶脑形态异常,伴左侧脑室前角不规则扩张。

图 1 胎儿心脏彩超和胎儿颅脑磁共振图

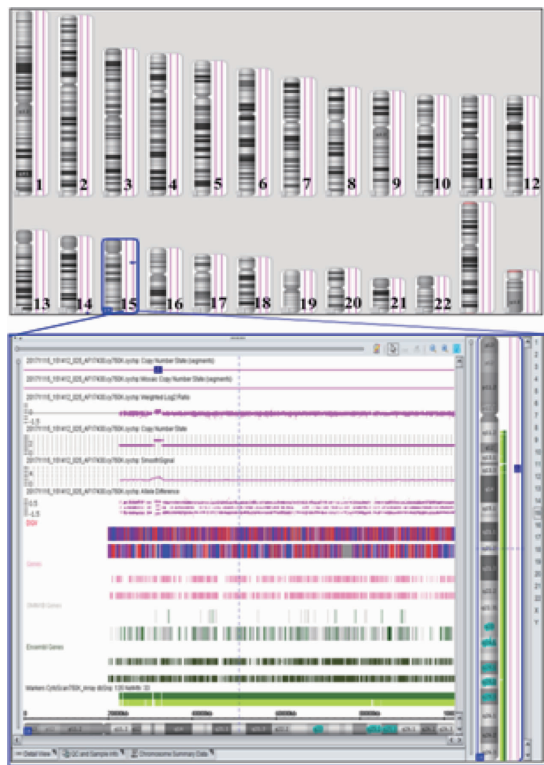
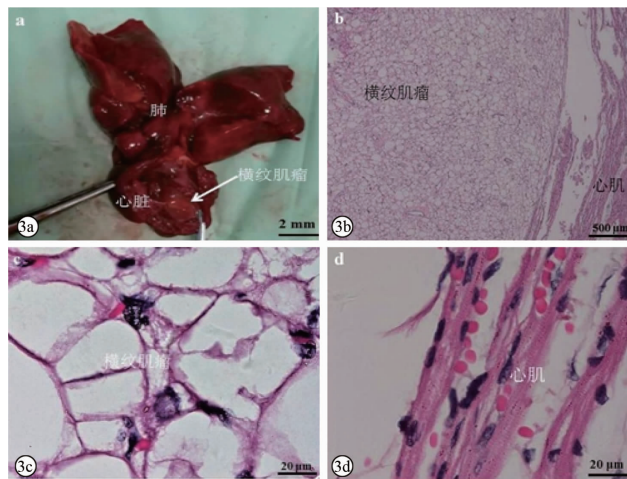


图2 羊水 CMA 结果图



注:3a:心脏大体标本;3b、3c、3d:病理切片示心室内占位为心脏横纹肌瘤。

图3 心脏大体标本和病理图

### 3 讨论

本例胎儿常规超声检查提示心脏发育异常,进一步行传统 G 显带核型分析未见异常核型,但通过行羊水 CMA 发现胎儿染色体 15q13 微重复异常。芯片检测结果显示胎儿在 15 号染色体 15q13.2q13.3 区段存在 1.8 Mb 片段的重复,内含 TRPM1、OTUD7A、CHRNA7、KLF13 等 7 个 OMIM 基因,该片段位于 15q13.3 区段 BP4-BP5 区域。Noor 等<sup>[6]</sup>报道,染色体 15q13 微重复患者可有不同程度智力障碍、自闭症、癫痫、多动症以及其他各种神经精神障碍。这些神经精神系统异常可能与 15q13 微重复的 CHRNA7 基因

关系密切,CHRNA7 基因所编码的蛋白质,烟碱乙酰胆碱受体  $\alpha 7$  亚单位,是神经型烟碱受体的主要成分,含有 479 氨基酸,广泛分布在脑及脊髓组织<sup>[7]</sup>。另外,文献报道 OTUD7A 也是调节神经系统发育的关键基因,而 TRPM1 基因与胎儿智力发育密切相关<sup>[8]</sup>。本例胎儿 15q13 微重复的基因异常包含 CHRNA7 及 OTUD7A,预示神经精神系统发育异常可能性大。

15q13 微重复与心脏发育异常的关系目前尚不明确,未见相关文献报道。但本例 15q13 微重复异常基因包含 KLF13 (Kruppel 样因子 13),KLF13 为是进化上高度保守的基因,为编码锌指状结构蛋白的 Kruppel 样家族成员基因,主要功能是通过与锌指转录因子 GATA 结合蛋白 4 (GATA4) 相互作用来调节心脏基因表达及心脏发育形成<sup>[9-10]</sup>。动物胚胎心脏免疫组化染色分析显示,KLF13 相关蛋白在心肌组织及心内膜高表达<sup>[10]</sup>。另外,根据文献报道在动物试验中,将蟾蜍胚胎的 KLF13 基因敲除可导致胚胎出现心脏发育异常,包括心室小梁形成,心房室间隔缺损,房室垫层形成延迟和瓣膜成熟延迟<sup>[11]</sup>。本例通过心脏超声随访,发现胎儿心脏占位随着孕周增加而显著增大,最终证实为心脏横纹肌瘤。胎儿心脏横纹肌瘤的形成可能与胎儿的 15q13 微重复导致的 KLF13 基因异常表达密切相关,但 15q13 微重复与心脏横纹肌瘤的关系需要将来更多病例资料研究证实。

CMA 可以发现大多数传统 G 显带核型分析能够检出有意义的异常以及传统 G 显带核型分析不能检测出的其他遗传性疾病,可揭示出生前或出生后的疾病,所检出的疾病的临床表现可能差异很大、轻重不等。对于像本例在常规心脏超声发现胎儿心脏发育异常的病例,应当推荐行 CMA 以早期发现胎儿可能存在的先天性遗传基因异常,为孕妇及家属提供产前诊断咨询,帮助他们决定是否终止妊娠。

### 参考文献

- [1] Bornstein E, Berger S, Cheung SW, et al. Universal prenatal chromosomal microarray analysis: additive value and clinical dilemmas in fetuses with a normal karyotype [J]. *Am J Perinatol*, 2017, 34 (4): 340-348.
- [2] Tammimies K, Marshall CR, Walker S, et al. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder [J]. *JAMA*, 2015, 314(9): 895-903.
- [3] Borrell A, Grande M, Pauta M, et al. Chromosomal microarray analysis in fetuses with growth restriction and normal karyotype: A systematic review and meta-analysis [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2018, 44(1): 1-9.

(下转第 413 页)

HIS 系统电子溯源,且检验检查报告可以与门诊常规诊疗一样进行外接机器打印,无遗失发生。

2.4 药物管理 电子化之前,药物管理不进入 HIS 系统,无处方溯源,只有手工发药记录单。电子化之后,设定了“GCP 药房”,执行药物入库操作。医生开具正规电子处方单,根据项目方案,一般免费提供,无需缴费,但需刷卡传输信息至药房系统。之后,受试者至 GCP 药房取药,由药师专人管理的 GCP 药房并进行发药,并在发药系统点击“发药”,实时调整实际库存。实现了处方、发药和库存管理均可电子溯源的规范药物管理。

### 3 讨论

GCP 机构办公室首先采用鱼骨图<sup>[9-12]</sup>分析本院 GCP 门诊诊疗管理的不规范主要原因在于缺乏电子信息化管理系统,结合本院实际情况,最后在信息部门的协助下,将 GCP 门诊诊疗管理接入 HIS 系统,实现了 GCP 检验检查账目的信息化结算、原始数据的电子溯源,并提高了患者和辅助检验检查科室人员的满意度,最终实现了低成本投入和规范化管理。

但是,该系统仍存在一些问题:(1)受试者首次挂号因为要填写大量必要的溯源性信息,需要临床研究协调员(CRC)协助;(2)虽然辅助检验检查为记账模式,但是仍然需要在收费窗口排队;(3)受试者抱怨无绿色通道等,满意度仍然不高。上述问题,可通过使用 GCP 门诊“首次挂号信息卡片”、使用自助机进行 GCP 门诊挂号和刷费以及为 GCP 开通绿色通道等措施进行改善,这需要进一步进行优化。

综上所述,即使不购买大型的专门 GCP 管理系

统,仍然可以在现在的 HIS 系统中实现 GCP 项目流程的电子化管理,可显著提高 GCP 管理的规范性。

### 参考文献

- [1] 周克雄,陈文戈,林忠晓. 药物临床试验综合信息管理系统功能设计[J]. 中国药事,2014,28(11):1219-1222.
- [2] 王菊菊,肖臻,倪爽,等. 我院新型药物临床试验电子信息化管理系统[J]. 中国新药杂志,2014,23(22):2647-2650.
- [3] 范儒泽,陈文戈,林忠晓,等. 多中心药物临床试验管理信息系统的开发[J]. 中国药房,2014,25(5):398-400.
- [4] 李亚刚,程海涛,姚铭,等. 药物临床试验机构的建设与管理模式的探讨[J]. 中国临床研究,2014,27(4):503-504.
- [5] 刘晓芳,张虹,李英,等. 药物临床试验信息化管理系统的应用研究[J]. 中国临床研究,2015,28(3):381-385.
- [6] 冯长菊,江玉蓉. 药物临床试验进程中常见问题分析及措施[J]. 中西医结合护理(中英文),2017(3):137-139.
- [7] 陈月芹,闫欣,王洪奇. 药物临床试验存在的问题及对策[J]. 卫生软科学,2015,29(11):691-694.
- [8] 施燕,金丽,张小刚,等. 我院药物临床试验机构规范化管理探讨[J]. 中国药房,2012,23(21):1933-1935.
- [9] 蔡佳莺,范明霞,谢黎崖,等. PDCA 循环法在药物临床试验中试验用药品管理的应用[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(20):163-164.
- [10] 卢兴,钟慧,陈彪,等. 采用 PDCA 循环管理方法干预小袋包装中药配方颗粒调剂的效果分析[J]. 中国药房,2018,29(11):1466-1469.
- [11] 何晓静,许婷婷,何丽媛,等. PDCA 管理模式降低急诊药房自动发药系统差错实践[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(8):673-675.
- [12] 周峥,张菁,米海燕,等. PDCA 循环管理在提高医院门诊自动化调剂设备出药速率中的应用[J]. 中国药房,2018,29(5):587-590.

收稿日期:2019-05-20 修回日期:2019-06-24 编辑:石嘉莹

(上接第 410 页)

- [4] Beal JC. Case report: Neuronal migration disorder associated with chromosome 15q13.3 duplication in a boy with autism and seizures [J]. J Child Neurol,2014,29(12):NP186-NP188.
- [5] Tai DJ, Ragavendran A, Manavalan P, et al. Engineering microdeletions and microduplications by targeting segmental duplications with CRISPR[J]. Nat Neurosci,2016,19(3):517-522.
- [6] Noor A, Dupuis L, Mittal K, et al. 15q11.2 duplication encompassing only the UBE3A gene is associated with developmental delay and neuropsychiatric phenotypes [J]. Hum Mutat, 2015, 36(7):689-693.
- [7] Gillentine MA, Berry LN, Goin-Kochel RP, et al. The cognitive and behavioral phenotypes of individuals with CHRNA7 duplications [J]. J Autism Dev Disord,2017,47(3):549-562.
- [8] Uddin M, Unda BK, Kwan V, et al. OTUD7A regulates neurodevelopmental phenotypes in the 15q13.3 microdeletion syndrome [J].

- Am J Hum Genet,2018,102(2):278-295.
- [9] McConnell BB, Yang VW. Mammalian Krüppel-like factors in health and diseases [J]. Physiol Rev,2010,90(4):1337-1381.
- [10] Lavallée G, Andelfinger G, Nadeau M, et al. The Krüppel-like transcription factor KLF13 is a novel regulator of heart development [J]. EMBO J,2006,25(21):5201-5213.
- [11] Nemer M, Horb ME. The KLF family of transcriptional regulators in cardiomyocyte proliferation and differentiation [J]. Cell Cycle, 2007,6(2):117-121.
- [12] Cruz-Topete D, He B, Xu X, et al. Krüppel-like factor 13 is a major mediator of glucocorticoid receptor signaling in cardiomyocytes and protects these cells from DNA damage and death [J]. J Biol Chem, 2016,291(37):19374-19386.

收稿日期:2019-06-15 修回日期:2019-07-04 编辑:王宇