

22q11.2 微缺失综合征的产前诊断回顾性研究

黎冬梅 韩廷雪 唐新华 章锦曼 谭颖 胡继林 杨必成 浦同攀

丰娜 朱宝生* 张杰

(云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院 国家卫生健康委西部孕前优生重点实验室
云南省产前诊断中心, 云南 昆明 650100)

【摘要】 **目的** 回顾性分析 52 例 22q11.2 微缺失综合征(22q11.2deletion syndrome, 22q11.2DS)胎儿孕早期超声及遗传学特点,探讨 22q11.2DS 产前可能的影像学表型特征。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2022 年 12 月在云南省第一人民医院进行孕中期(孕 18~26 周)产前诊断为 22q11.2DS 的 52 例胎儿孕早期超声、染色体核型分型及拷贝数变异检测(copy number variation, CNV)结果及遗传学特点,统计分析并随访妊娠结局。**结果** ①胎儿超声:82.7%(43/52)有异常表现,最常见的是心脏异常(65.4%, 34/52)其中 12 例合并心外异常(12/52);心脏异常最常见的是法洛三联症、右位主动脉弓、右锁骨下动脉迷走;心外系统异常 23 例(23/52)出现频率:NT 增厚(9/52)、肾脏异常(7/52)、鼻骨发育不良(2/52)、头颅异常(2/52)、胸腺发育不良(3/52)、胃肠道(3/52)、肢体异常(2/52)、羊水多(1/52)。②胎儿染色体 CNVs 结果:46 例(46/52)CNVs 缺失片段位置在:LCR22A-D18850002150004 经典缺失区域,大小在 2.65~2.89Mb 之间;胎儿表型外显不全、表现度不一致。③32 例(32/52)亲代溯源检查,结果提示(27/52)新发突变,8 例(6 个家系)系母系遗传。④遗传咨询:45 例(45/52)要求终止妊娠;继续妊娠的 7 例(7/52)中 4 例目前情况良好,1 例(母系遗传)出生后 5 个月心脏手术治疗,1 例拒绝随访,1 例发病。**结论** 22q11.2DS 胎儿大多有超声结构异常,主要涉及心脏结构异常,心外异常主要 NT 增厚及肾积水;有表型胎儿 CNVs 缺失片段主要在 LCR22A-D 经典缺失区域但表型外显不全,表现度差异大。

【关键词】 22q11.2q 微缺失综合征;产前诊断;拷贝数变异;胎儿;结构异常

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Retrospective study on prenatal diagnosis of fetal 22q11.2microdeletion syndrome

Li Dongmei, Han Tingxue, Tang Xinghua, Zhang Jinman, Chan Ying, Hu Jilin, Yang Bicheng, Pu Tongpan, Feng Na, Zhu Baosheng*, Zhang Jie

(Department of Medical Genetics, Prenatal Diagnosis Center of Yunnan Province, The First People's Hospital of Yunnan Province, Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, National Health Commission Key Laboratory of Preconception Health Birth in Western China, Kunming Yunnan 650032, China)

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the ultrasound and genetic characteristics of 52 fetuses with 22q11.2 microdeletion syndrome (22q11.2DS), and to explore the possible prenatal imaging phenotypic characteristics of 22q11.2 DS. **Methods** From January 2018 to December 2022, 52 fetuses with 22q11.2DS diagnosed prenatally in the second trimester (18-26 weeks of gestation) were retrospectively analyzed for ultrasound, karyotyping, copy number variation sequencing findings and genetic characteristics, and the pregnancy outcomes were followed up. **Results** ① Most fetuses had

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.03.003

基金项目:云南省科技厅昆医联合专项(202001AY070001-122);昆明市科技局计划项目(2023-1-NS-026)

* 通信作者:朱宝生, E-mail: bszhu@aliyun.com

ultrasound structural abnormalities (82.7%, 43/52). Cardiac structural abnormalities were the most common ultrasound findings (65.4%, 34/52). The most common cardiac abnormalities included right aortic arch (11/52), ventricular septal defect (9/52), aberrant right subclavian artery (8/52), and tetralogy of Fallot (6/52). The frequency of extracardiac structural abnormalities included thickening of NT (9/52), renal abnormalities (7/52), thymus dysplasia (3/52), gastrointestinal tract abnormalities (3/52), skull abnormalities (2/52), nasal bone dysplasia (2/52), limb abnormalities (2/52), and polyhydramnios (1/52). ② No obvious abnormality was found in fetal karyotype analysis. 88.5% (46/52) of fetal CNVs were located in the LCR22A-D18850002150004 classic deletion region, with a size of 2.65-2.89Mb; The fetal phenotype has incomplete penetrance and inconsistent expressivity. ③ 32 cases of fetuses (61.5% 32) underwent pedigree analysis, 27 cases (84.4% 27) were found to be de novo mutation, and 8 cases were maternally inherited. ④ 45 cases (45/52% 45) requested termination of pregnancy; Among the 7 cases (7/52) who continued pregnancy, 4 cases were in good health condition until now, 1 case (maternally inherited) was treated with cardiac surgery 5 months after birth, 2 cases developed diseases. **Conclusion** Most fetuses with 22q11.2DS have prenatal ultrasound structural abnormalities, mainly involving cardiac structural abnormalities. The main extracardiac abnormalities were thickening of NT and hydronephrosis; The CNV deletion fragments of fetuses with phenotype are mainly in the classic deletion region of LCR22A-D, but the phenotypic penetrance is incomplete, and the degree of expression is quite different.

【Key words】 Fetal; 22q11.2 microdeletion syndrome (22q11.2DS); Prenatal diagnosis; Copy Number Variation; Structural abnormalities

22q11.2 微缺失综合征 (22q11.2 deletion syndrome, 22q11.2DS) 在新生儿中的发病率是 1/4000, 是全世界发病率最高的微缺失综合征, 是 22 号染色体 q11.21-q11.23 区域杂合性缺失突变引起的一类临床征候群^[1]。因症状复杂多变, 22q11.2DS 曾被描述为三种疾病即 DiGeorge 综合征 (DiGeorge syndrome, DGS)、腭心面综合征 (velo-cardio-facial syndrome, VCFS)、圆锥干-面部异常综合征 (conotruncal anomaly face syndromes, CAFS), 当其遗传学病因被确定为具有不同症状体征的同一种综合征后, 为避免混淆, 统一命名为 22q11.2DS^[2]。22q11.2DS 呈常染色体显性遗传, 临床表型多样, 包括特征性的心脏畸形、特殊面容、胸腺及甲状旁腺发育不良、认知障碍等; 其他包括呼吸、肾脏、胃肠道、血液系统疾病等。许多患儿早期存在生长发育迟缓、孤独症系谱疾病及长大后期精神病发病风险^[3]。

同源重组是导致染色体微缺失综合征的常见机制, 22q11.2 区域是染色体重组的热点区域, 22q11.2 共包含 8 个节段重复区域, 称低拷贝重复序列 (low-copy repeat, LCR), 分 A-H, 典型的 4 个区域

分别为 LCR A、B、C、D, 非等位基因同源重组导致染色体的重复和缺失, 从而造成致病性 CNV, 文献报道超过 85% 的重组都发生在 LCR A-D, 其次有不到 10% 发生在 LCR A-B^[4-5]。

22q11.2DS 表型报道多以产后病例为主, 胎儿表型具有发育的不确定性和表型的不典型性^[6], 产前病例研究较少。目前认为胎儿期表型最常见的是心脏异常, 关于胎儿心外其他相关表型报道不多。我们对在云南省产前诊断中心诊断的 52 例 (52/17968) 22q11.2DS 胎儿的超声特征及家系调查进行回顾性统计分析并随访妊娠结局, 探讨 22q11.2DS 胎儿可能的表型, 为临床遗传咨询提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日, 孕中期 (孕 18~26 周) 在云南省产前诊断中心接受侵入性产前诊断的 17968 例孕妇, 据孕周不同行羊水 (孕 16~22⁺6 周) 和/或脐血 (孕 23~28⁺6 周) 穿刺取样。样本均进行染色体核型分析及高通量测序拷贝数变异检测, 产前诊断证实

22q11. 2DS 病例纳入回顾性分析。所有相关检查均经孕妇及家属知情同意,本研究云南省第一人民医院伦理委员会审查批准(批件编号: KHLL2022-KY017)。

1.2 方法

1.2.1 胎儿超声扫查 超声检查由符合产前超声诊断条件的医生进行。使用 E10 Voluson(GE)超声系统,采用 3.5~5MHz 超声探头。超声诊断标准按照国际妇产科超声学会(ISUOG)早孕期、中孕期胎儿超声指南进行(Salomon 等,2011 年;Salomon 等,2013 年)。所有产前诊断孕妇术前均进行了详细的超声扫查,对产前诊断 22q11. 2DS 但术前超声无异常发现的病例,术后结果回报时均召回行各系统详细的超声扫查,扫查中注意颜面、心脏、胸腺、腭部并详细记录检查结果。

1.2.2 侵入性产前诊断 超声引导下于孕 16~22⁺6 周行胎儿羊膜腔穿刺术抽取羊水 30ml,于孕 23~28⁺6 周行脐静脉穿刺术,术中取脐带血 2~3ml 及羊水 20ml 送检,行染色体核型分析检查,同时提取胎儿 DNA 送全基因组高通量测序 CNV 检测。

1.2.3 高通量测序染色体拷贝数变异检测(copy number variation sequencing, CNVseq) 脐带血和/或羊水细胞进行基因组 DNA 提取,采用全基因组高通量测序试剂盒和数据分析软件(中国,安诺优达公司)完成低覆盖度全基因组高通量 CNV-Seq 检测。检测步骤主要包括:核酸提取、文库构建,包括通过片段化连接标签序列、聚合酶链反应(PCR)前纯化、PCR 扩增、后纯化,以及上机测序等过程。测

序平台为 NextSeq 550AR 型二代测序仪,采用单端测序,读长为 45bp,平均测序深度约为 0.01×,测序结果经染色体非整倍体及基因微缺失分析软件进行生物信息学分析及注释。CNV-seq 检测结果采用 ACMG 五分类法进行。参考数据库:国际公共病理性 CNVs 数据库(DECIPHER, <https://decipher.sanger.ac.uk/>)、国际公共良性 CNVss 数据库(DGV)、临床基因组数据库(ClinGen, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)。

1.3 统计学分析 采用描述性统计分析。用 Excel 表格记录相关信息,计算百分率。

1.4 妊娠结局及随访 由专人负责随访,记录妊娠结局、继续妊娠胎儿孕期情况、胎儿出生时至 1 岁时生长发育及定期体检情况。

2 结果

2.1 产前诊断结果

2.1.1 一般情况 收集到病例 52 例,均为单胎、自然妊娠,年龄(25.03±4.78)岁(21~47 岁),孕周(1.50±4.75)周(18~26 周),所有病例双方无家族遗传病史和近亲婚配史。产前诊断指征:29 例(29/52)NIPT(noninvasive prenatal testing, NIPT)提示 22q11. 2DS 高风险者、15 例(15/52)超声异常、4 例血清学产前筛查高风险(4/52)、4 例(4/52)不良生育史(1 例自然流产 2 次、1 例心脏畸形引产史、1 例染色体疾病患儿生育史)。所有病例染色体核型分析均未见异常,产前诊断结果详见表 1。

表 1 52 例 22q11. 2DS 产前诊断结果

编号	年龄孕周(岁)(周)	送检原因	心脏系统异常	其他系统异常	检测结果	妊娠结局
1	30 20	唐氏筛查高风险	左心发育不良,室间隔缺损,永存动脉干	无	46, XN, seq[GRCh37/hg19] 22q11. 21 (chr22: 18,949,873-21,402,118)×1, 2.45Mb	终止妊娠
2	23 22	NIPT 高风险;心脏畸形引产史	右位主动脉弓	胆囊小	46, XN, seq[GRCh37/hg19] 22q11. 21 (chr22: 19,000,000-21,949,996)×1, 2.95Mb mat	未见异常
3	31 20	超声异常	右心大	NT 增厚,双侧肾积水,双足内翻	46, XN, seq[GRCh37/hg19](chr22: 19,000,000-21,403,217)×1, 2.4Mb de novo	终止妊娠
4	29 24	NIPT 高风险	室间隔缺损、永存动脉干	无	46, XN, seq[GRCh37/hg19] 22q11. 21 (chr22: 18,949,996-21,000,000)×1, 2.05Mb	终止妊娠
5	37 23	NIPT 高风险	右位主动脉弓	无	46, XN, seq[GRCh37/hg19] 22q11. 21 (chr22: 19,000,000-21,406,331)×1, 2.41Mb	终止妊娠
6	31 25	NIPT 高风险	法洛氏四联症	无	46, XN, seq[GRCh37/hg19] 22q11. 21 (chr22: 18900001-21450004)×1, 2.55Mb de novo	终止妊娠
7	33 19	DS 高风险	法洛氏四联症	鼻骨发育不良	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(q11. 21), [chr22: g. 18850001_21500004del], 2.65Mb de novo	终止妊娠

(续表)

编号	年龄孕周 (岁)(周)	送检原因	心脏系统异常	其他系统异常	检测结果	妊娠结局
8	30 23	超声异常	室间隔缺损	附耳	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(q11.21q11.22), [chr22: g.21700005_23100004del], 1.39Mb	终止妊娠
9	37 22	NIPT 高风险; 心脏异常胎儿引产史	无	无	46, XX, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21500004del], 2.6Mbmat	终止妊娠
10	26 26	超声异常	法洛氏四联征	肾积水	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21500004del], 2.5Mb	终止妊娠
11	37 23	超声异常	无	NT 增厚	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18950001_21450004del], 2.5Mb de novo	终止妊娠
12	39 24	超声异常	右位主动脉弓; 永存左上腔静脉	无	46, XX, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21450004del], 2.6Mb de novo	终止妊娠
13	26 19	NIPT 高风险	无	右手多指	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21500004del], 2.55Mb	终止妊娠
14	27 21	超声异常	右锁骨下动脉迷走	左肾积水, 肾盂分离, 羊水多	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18950001_21450004del], 2.5Mb de novo	终止妊娠
15	25 25	超声异常	主动脉横弓发育不良, 中位心, 室间隔缺损	无	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21500004del], 2.6Mb de novo	终止妊娠
16 ^a	19 23	NIPT 高风险	右锁骨下动脉迷走	无	46, XX, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21100004del], 2.2Mb mat	终止妊娠
16 ^b	20 19	不良生育史(染色体异常胎儿引产史)	右位主动脉弓	无	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21100004del], 1.75Mb mat	终止妊娠
17	27 20	超声异常	无	NT 增厚, 颈部水囊管淋巴瘤	seq[GRCh37] del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21500004del], 2.6Mb de novo	未见异常
18	34 21	NIPT 高风险	无	肠管回声增强	seq[GRCh37] del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21500004del], 2.6Mb de novo	未见异常
19	35 21	NIPT 高风险	右位主动脉弓	无	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21550004del], 2.65Mb de novo	终止妊娠
20	38 19	超声异常	右锁下动脉迷走	无	46, XX, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.19000001_21550004del], 2.55Mb de novo	终止妊娠
21	28 26	不良生育史(自然流产2次; 胎停育一次)	右位主动脉弓, 永存左上腔	无	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21500004del], 2.15Mb de novo	未见异常
22	27 20	NIPT 高风险	无	无	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21650004del], 2.3Mb de novo	终止妊娠
23	27 19	NIPT 高风险	右位主动脉弓	无	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21500004del], 2.15Mb de novo	终止妊娠
24	25 21	NIPT 高风险	右锁骨下动脉迷走	无	46, XX, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18850001_20350004del], 1.5Mb	终止妊娠
25	29 21	NIPT 高风险	右锁骨下动脉迷走	胸腺缺如	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18950001_21450004del], 2.5Mb mat 孕妇脐裂	终止妊娠
26	32 23	NIPT 高风险	室间隔缺损	无	46, XY, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18850001_21500004del], 2.64Mb de novo	终止妊娠
27	34 19	不良孕产史;	无	NT 增厚	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21500004del], 2.6Mb de novo	终止妊娠
28	25 21	唐氏筛查高风险	室间隔缺损	无	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(g1121)[chr22: g.18850001_21500004del], 2.64Mb de novo	终止妊娠
29	33 20	NIPT 高风险	无	无	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18850001_21500004del], 2.65Mb	终止妊娠
30	30 24	超声异常	右位主动脉弓	胸腺缺如	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18850001_21100004del], 2.25Mb de novo	终止妊娠
31	27 24	不良孕产史(自然流产两次)	法洛氏四联征	无	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(q11.21)[chr22: g.18850001_21450004del], 2.6Mb	继续妊娠, 拒绝随访
32	29 19	NIPT 高风险	未见异常	无	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(g11211)[chr22: g.18900001_21450004del], 2.55Mb	终止妊娠
33	29 19	唐氏筛查高风险	无	无	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.20700005_21500004del], 0.8Mb	终止妊娠
34	28 21	NIPT 高风险	右锁骨下动脉迷走	胸腺缺如, 双肾轻度积水, NT 增厚	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(q11.211), [chr22: g.19000001_21500004del], 2.5Mb de novo	终止妊娠
35 ^a	20 25	NIPT 高风险	无	无	46, XN, seq[GRCh37]del(22)(q11.21), [chr22: g.18900001_21500004del], 2.6Mb mat	终止妊娠

(续表)

编号	年龄	孕周	送检原因	心脏系统异常	其他系统异常	检测结果	妊娠结局
35 ^b	21	21	不良孕产史(22q11.21 缺失引产史)	法洛氏四联症,右锁骨下动脉迷走	右侧肾盂分离,胆囊小	46,XN,seq[GRCh37]de22)(q11.21),[chr22:g.18900001_21500004del],2.6Mb mat	出生后手术治疗
36	29	22	NIPT 高风险	无	NT 增厚	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.18850001_21500004del],2.65Mb mat	终止妊娠
37	38	22	NIPT 高风险	右位主动脉弓	无	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21)[chr22:g.18850001_21500004del],2.65Mb	终止妊娠
38	26	23	NIPT 高风险	室间隔缺损,永存动脉干 II 型	左侧肾盂分离	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.18900001_21500004del]2.6Mb de novo	终止妊娠
39	33	19	超声异常	无	NT 增厚	46,XN,seq[GRCh37]del(22q11.21)[chr22:g.20700005_21500004del]0.8Mb de novo	未见异常
40	32	18	超声异常	无	左侧脉络膜囊肿	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.18850001_21500004del],2.65Mb	终止妊娠
41	33	22	NIPT 高风险	右位主动脉弓,永存左上腔静脉	双顶径位于 I-2SD 线下,鼻骨缺如	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.18850001_21450004del],2.6Mb de novo	终止妊娠
42	28	21	唐氏筛查高风险	无	无	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21q11.22),[chr22:g.21850005_23000004del],1.15Mb	终止妊娠
43	33	21	超声异常	室间隔缺损,主动脉弓离断(B型),右锁骨下动脉迷走	无	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21)[chr22:g.18900001_21550004del],2.65Mb de novo	终止妊娠
44	37	19	NIPT 高风险	无	NT 增厚	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.18800001_21500004del],2.7Mb	终止妊娠
45	31	19	NIPT 高风险	胎心率慢	无	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.211)[chr22:g.18800001_21550004del],2.75Mb de novo	终止妊娠
46	25	26	不良生育史心脏畸形	法洛氏四联症	无	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.211)[chr22:g.18850001_21550004del],2.7Mb mat	终止妊娠
47	34	19	NIPT 高风险	室间隔缺损,主动脉发育不良,右锁骨下动脉迷走	无	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.18950001_21550004del],2.6Mb de novo	终止妊娠
48	31	20	NIPT 高风险	无	左侧肾盂积水	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.18850001_21500004del]2.65Mb de novo	终止妊娠
49	31	25	超声异常	右位主动脉弓	无	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.18900001_20350004del]1.45Mb	终止妊娠
50	34	19	NIPT 高风险	无	无	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.18850001_21500004del]2.65Mb de novo	终止妊娠
51	25	22	NIPT 高风险	无	无	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.18900001_21500004del]2.6Mb	终止妊娠
52	27	19	超声异常	无	NT 增厚、颈部水囊瘤	46,XN,seq[GRCh37]del(22)(q11.21),[chr22:g.20700005_21450004del]0.75Mb de novo	终止妊娠

注:①所有病例检测结果的缺失区域致病等级均为致病变异;②编号 16^a、16^b、35^a、35^b 系编号 16、35 病例同一夫妻先后两次产前诊断结果。

2.1.2 超声检查结果 86.79%(46/52)胎儿结构异常,34例(34/52)心脏结构异常,心外结构异常包括:NT、泌尿系统、胸腺、胃肠道、中枢神经系统、鼻骨、肢体、羊水等异常。心脏及心外结构各超声异常出现频次详见表 2、3。

2.1.3 高通量测序拷贝数变异检测结果 44 例(44/52 95.7%)位于经典区域 A-D,其余两例各位于 B/C-D、D-E 区域;6 例没有超声异常表型者,3 例在 A-D 位置、1 例 B/C-D、1 例在 C-D。具体超声结构异常与缺失片段位置及大小,详见表 4。32 例(32/52)父母 CNVs 检测获得亲代溯源结果,提示 27 例(27/32)新发突变,8 例母系遗传家系(6 个家系),其中 25、46 号孕妇有腭裂,其余 4 例孕妇表型

正常,均自诉平时体检正常,拒绝本人进一步心脏、胸腺扫查。

表 2 34 例 22q11.2 胎儿超声心脏结构异常出现频次

编号	超声指标	频次(次)
1	右位主动脉弓	11
2	室间隔缺损	9
3	右锁骨下动脉迷走	8
4	法洛氏四联症	6
5	永存左上腔静脉	3
6	永存动脉干	3
7	心轴左偏	3
8	主动脉弓异常	2
9	心脏易位	3
10	心率不齐	2
11	左心发育不良	1
12	右心大	1

表3 23例22q11.2胎儿超声心外结构异常出现频次

编号	超声指标	频次(次)
1	NT增厚	9
2	肾盂分离/积水	7
3	胸腺缺如	3
4	脉络膜囊肿	1
5	胆囊小	2
6	鼻骨缺如	2
7	羊水多	2
8	双顶径小	1
9	肠回声增强	1
10	足内翻	1
11	多指	1

2.2 遗传咨询与妊娠结局随访 胎儿CNV及超声结果结合亲代溯源结果予以遗传咨询后,最终46

例(46/52, 88.7%)选择终止妊娠。6例(6/52)要求继续妊娠,病例2、17、21、39号随访时体检生长发育正常;16号夫妇第二次妊娠(母系遗传),孩子出生后5个月接受心脏手术治疗,目前情况良好;1例(病例31号)发病:先心病、抵抗力低。

3 讨论

本研究对象系在云南省产前诊断中心接受侵入性产前诊断的17968例中产前诊断出的22q11.2DS胎儿52例,阳性率(52/17968, 2.95%)与其他学者^[6]研究结果一致。

表4 胎儿超声异常表型涉及的系统类型及所在CNV区域的病例比较(n=52)

缺失区域	心脏 (34)	头颅 (2)	四肢 (2)	胃肠道 (3)	肾脏 (7)	颜面 (2)	胸腺 (3)	羊水过多 (1)	NT增 (8)	无异常 (8)
A-D(19000000-21500000)	31	2	2	3	7	2	3	1	6	6
A-B(19000000-20500000)	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
A-C(19000000-21000001)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
B/C-D(20500000-21500000)	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1
C-D(21000000-21500000)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
D-E(21500000-23000004)	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1

3.1 22q11.2DS胎儿表型外显不全 本研究显示22q11.2DS胎儿有表型异常涉及不同系统,外显不全。86.79%存在结构异常;心脏结构异常34例(65.4%);心外结构异常累及NT、泌尿系统、中枢神经系统、胸腺、鼻骨、胃肠道、肢体、羊水。心脏结构异常前五位是右位主动脉弓、室间隔缺损、右锁骨下动脉迷走、法洛三联症、永存左上腔,结果与其他研究基本一致^[7],建议产前发现胎儿心脏结构异常者,无论伴有或不伴有其他结构异常均建议产前诊断排除22q11.2DS^[8]。研究^[9]证实:产前诊断出22q11.2缺失综合征有利于改善分娩管理以及降低心脏和非心脏发病率。本研究8例NT增厚中7例为孤立性NT增厚,普遍认为NT增厚与心脏异常相关,但本研究7例均未见心脏异常,有待完善数据量。有学者提出NT增厚可作为22q11.2DS的早期超声表型^[10]。

胎儿超声表型表现度有差异。首先,涉及的不同脏器、异常程度不同:最常受累的是心脏,心脏结构异常类型及程度不一致,如从超声软指标异常到需要手术的法洛三联症到预后欠佳的左心发育不良

都存在。其次,合并的结构异常不一样:最常见合并肾积水,其他可合并颜面、NT、肢体、胸腺等等异常。最后,同一家系不同胎儿表型也存在差异,病例16、35前后2次妊娠胎儿超声表型、程度不一致,后期亲代溯源检查提示母系来源,母亲均无表型。病例35^b胎儿出生后5个月心脏手术治疗,随访至1岁时生长发育正常。25号病例母系遗传,本人腭裂,胎儿心脏软指标及胸腺异常,无腭裂。

3.2 导致22q11.2DS胎儿表型可能的基因 76.9%(40/46)有表型者均在LCR A-D经典缺失区域,考虑与该区域缺失片段大,覆盖较多基因相关,区域内存在与心脏、肾、中枢神经系统等相关的基因。研究显示22q11.2区域A-D大小约3Mb的区域,涉及的OMIM基因已知大约有90个,其中研究最多的基因为TBX1基因,在心脏发育过程中起着重要的作用^[11],约60%~70%具有LCR22A-D区域2~3兆碱基(Mb)缺失的个体患有先天性心脏病,大部分为圆锥干型(CTD)^[12]。TBX1也是导致免疫缺陷、腭裂面部异常和低钙血症的重要原因^[11]。

累及肾脏异常的病例均位于LCR22A-D,有学

者^[13]证实 LCR22A-D 区域的 *CRKL*、*SNAP2* 和 *AIFM3* 基因被认为是导致 22q11.2DS 先天性肾脏和尿路异常的关键基因,其中 LCR22C-LCR22D 区域之间的 *CRKL* 基因单倍体不足成为主要的遗传驱动因素,*CRKL* 基因编码是一种衔接蛋白,可调节多种生长因子的细胞内信号转导,如成纤维细胞生长因子它们是肾脏和泌尿道发育的关键调节因子。*TBX1* 基因作用于 *Fgf8*(成纤维细胞生长因子 8)生长因子基因的上游,从而激活神经嵴细胞中的 *CRKL*,导致下游信号通路的激活^[14-15]累及泌尿系统。

本研究发现足内翻 1 例、多指 1 例,Homans 等^[16]研究发现 22q11.2DS 中马蹄内翻足的患病率比一般人群高 30 倍。有研究显示 22q11.2DS 可累及全身骨骼系统,但骨骼缺陷是否直接由 *TBX1* 基因的单倍体不足引起的还是次级效应尚不清楚^[17]。

本研究头颅结构异常 3 例,文献报道 22q11.2 缺失综合征相关的颅脑异常少见^[18]。有研究认为与 LCR A-D 片段中的 *SLC25A1*、*MRPL40* 基因作用破坏线粒体代谢的潜力,导致大脑发育过程中生物能量学缺陷导致神经元代谢或突触信号传导中断的病理基础^[19-20]。中孕期胎儿头颅表型较轻,考虑与该孕周胎儿中枢神经系统尚在发育阶段,宫内胎儿症状没有表现出来有关。

其他超声表型如:附耳症、鼻骨发育不良、胆囊小、肠回声增强目前与 22q11.2 相关性报道不多,还需进一步积累数据量。

3.3 遗传咨询 胎儿超声结合亲代溯源结果向孕妇夫妇解释的临床表型、致病性、发生机制、遗传模式、再发风险;需要说明该病具有外显不全及表现度不一致的情况;同时胎儿宫内发育是一个渐进性过程,早期可能没有表型或表型少,脏器功能如智力等等无宫内评估方法,需做长期的随访监测。

综上,本研究提供了 22q11.2DS 胎儿的表型、分布及特点,得出 22q11.2DS 胎儿可有结构异常,心脏结构异常最常见,NT 增厚、肾积水等软指标异常也提示患病风险,产前发现相关异常应建议产前诊断;22q11.2DS 胎儿表型外显率及表现度差异大,产前诊断存在挑战。

参考文献

- [1] FREUD, LR, GALLOWAY, et al. Prenatal vs postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome: cardiac and noncardiac outcomes through 1 year of age[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023,230(3): 368. e1-e368. e12.
- [2] CILLO, FRANCESCA, COPPOLA, et al. Understanding the Variability of 22q11.2 Deletion Syndrome: The Role of Epigenetic Factors[J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(3):321.
- [3] RAKONJAC, M, CUTURILO, et al. Speech and language abilities of children with the familial form of 22q11.2 deletion syndrome[J]. *GENETIKA-BELGRADE*, 2016, 48(1): 57-72.
- [4] MANNO, GC, SEGAL, et al. Genotypic and phenotypic variability of 22q11.2 microdeletions an institutional experience[J]. *AIMS Molecular Science*, 2021, 8(4): 257-274.
- [5] SZCZAWINSKA-POPLONYK, ALEKSANDRA, SCHWARTZMANN, et al. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: A Comprehensive Review of Molecular Genetics in the Context of Multidisciplinary Clinical Approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(9): 8317.
- [6] GRATI, FR, MOLINA GOMES, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies[J]. *Prenatal Diag*, 2015, 35(8): 801-809.
- [7] UNOIL, M, VERSACCI, et al. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers[J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(10):2087-2098.
- [8] EMIRALIOGLU, CAKIR, Z, et al. Results of karyotype analysis and 22q11.2 (DiGeorge Syndrome critical region) deletion investigation in fetal cardiac system anomalies[J]. *Aegean J Obstet Gynecol*, 2023, 5(2): 26-31.
- [9] BARATI, M, NASEHI, et al. Factors causing timely referral for fetal echocardiography in the final diagnosis of congenital heart malformations: A cross-sectional study[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2022, 20(6): 477-482.
- [10] 曹培喧, 朱湘玉, 顾雷雷, 等. 22q11.2 不同区域拷贝数变异产前病例的表型分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(11):1055-1059
- [11] YAGI, H, FURUTANI, et al. Role of *TBX1* in human del22q11.2 syndrome[J]. *Lancet*, 2003, 362(9393): 1366-1373.
- [12] ZHAO, Y, DIACOU, et al. Complete Sequence of the

- 22q11.2 Allele in 1,053 Subjects with 22q11.2 Deletion Syndrome Reveals Modifiers of Conotruncal Heart Defects [J]. *Am J Hum Genet*,2019,106(1): 26-40.
- [13] LOPEZ-RIVERA, E, LIU, et al. Genetic Drivers of Kidney Defects in the DiGeorge Syndrome[J]. *New Engl J Med*, 2017, 376(8): 742-754.
- [14] MOON AM, GURIS DL, SEO JH, et al. Crkl deficiency disrupts Fgf8 signaling in a mouse model of 22q11 deletion syndromes[J]. *Dev Cell*,2006,10(1):71-80.
- [15] SGARDIOLI, IC, VIEIRA, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome: Laboratory Diagnosis and TBX1 and FGF8 Mutation Screening[J]. *J Pediatr Genet*,2015,4(1): 17-22.
- [16] HOMANS, JF, TROMP, et al. Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: A systematic review [J]. *Am J Med Genet A*,2017,176(10): 2104-2120.
- [17] MING, JE, MCDONALD-MCGINN, et al. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11[J]. *Am J Med Genet*,1997, 72(2): 210-215.
- [18] SCHINDEWOLF, E, KHALEK, et al. Expanding the fetal phenotype: Prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome[J]. *Am J Med Genet A*,2018, 176(8): 1735-1741.
- [19] NAPOLI, ENAPOL, E, et al. Mitochondrial Citrate Transporter-dependent Metabolic Signature in the 22q11.2 Deletion Syndrome[J]. *J Biol Chem*,2015,290(38): 23240-23253.
- [20] GOKHALE, A, LEE, et al. Mitochondrial Proteostasis Requires Genes Encoded in a Neurodevelopmental Syndrome Locus[J]. *J Neurosci*,2021,41(31):6596-6616.

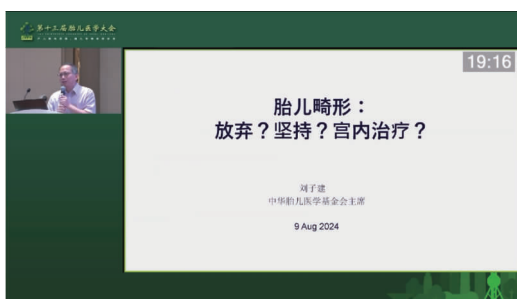
(收稿日期:2024-06-17)

编辑:姚红霞

· 视频导读 ·

胎儿畸形:放弃? 坚持? 宫内治疗?

刘子建(中华胎儿医学基金会)



在第十三届中国胎儿医学大会上,针对从事产前诊断的专业人士在每天的临床咨询工作中常常经历的“灵魂拷问”,家庭在面对胎儿畸形时如何抉择,是放弃? 坚持? 还是考虑宫内治疗? 中华胎儿医学基金会(CFMF)主席刘子建教授以此为主题做了生动的讲座。随着产前诊断技术的发展,临床医生对“胎儿异常”的态度逐渐发生改变。在遗传咨询过程中,需综合考虑胎儿预后、家庭社会因素以及出生后可能面临的社会压力。

可以通过建立罕见病的非政府组织,帮助罕见病患者更好地融入社会。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.03.012