

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00991

## 18q 部分单体患儿的细胞和分子遗传学研究

卢洪涌<sup>1,2</sup>, 崔英霞<sup>2</sup>, 史轶超<sup>2</sup>, 夏欣一<sup>2</sup>, 杨滨<sup>2</sup>, 姚兵<sup>2</sup>, 黄宇烽<sup>2</sup>

1. 江苏大学医学技术学院, 镇江 212013;
2. 南京军区南京总医院检验医学研究所中心实验科, 南京 210002

**摘要:** 临床发现 1 例智力低下伴轻度发育迟缓的女性患儿, 对患儿进行 G 显带高分辨染色体核型分析, 发现 18q21→qter 缺失, 经多色荧光原位杂交和双色荧光原位杂交证实, 确定其核型为 46,XX,del(18)(pter→q21:),ish del(18)(D18Z1+, qter-). 用 DNA 多态性方法分析, 该患儿从 18q22.1 至 18qter 区域内至少有 8.7 Mbp 丢失, 有 *MBP* 基因和 *GALNR* 基因缺失。缺失的 18 号染色体源自父亲。患者的智力低下和生长发育迟缓是 18q21→qter 缺失的结果, 或许与 *MBP* 基因和 *GALNR* 基因的缺失有关。

**关键词:** 染色体; 末端缺失; 发育迟缓; 荧光原位杂交

## A girl with partial monosomy 18q21: cytogenetic and molecular genetics studies

LU Hong-Yong<sup>1,2</sup>, CUI Ying-Xia<sup>2</sup>, SHI Yi-Chao<sup>2</sup>, XIA Xin-Yi<sup>2</sup>, YANG Bin<sup>2</sup>, YAO Bing<sup>2</sup>, HUANG Yu-Feng<sup>2</sup>

1. Medical Technology School of Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China;
2. Institute of Clinical Laboratory Medicine, Department of Clinical Experiment Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Command, PLA, Nanjing 210002, China

**Abstract:** This study is about a girl with chromosome deletion of 18q and with mental retardation and mild delay of physical development. Based on karyotyping of high resolution, fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and microsatellite analysis mapping to 18q, we found that the patient's karyotype was interpreted as 46,XX,del(18).(pter→q21:), ish del(18)(D18Z1+, qter-). Detection of D18S979 showed that the region from 18q21.1 to 18qter was deleted, which was originated from her father. There were *MBP* gene and *GALNR* gene in the deleted interval in which both of them were lost. In conclusion, deletion of 18q21→qter including the *MBP* gene and *GALNR* gene should be responsible for her mental retardation and mild delay of development.

**Keywords:** chromosome; terminal deletion; delay of physical development; fluorescence *in situ* hybridization

自 1971 年 Wertelecki 等<sup>[1]</sup>首次描述 18 号染色体长臂缺失的临床表现以来, 迄今为止对 18 号染色体长臂缺失的报道不足 100 例。18q 缺失患者随着染色体缺失片段大小和位置的不同, 临床表现高度变

异。除智力发育迟缓、身材矮小、肌张力减退等共同特征外, 还有小头畸形、腭缺损、短睑裂、外耳畸形等。约 24% 有心脏畸形, 包括房室间隔缺损和肺动脉狭窄。骨骼异常包括脊柱侧突、足畸形等。

收稿日期: 2007-12-18; 修回日期: 2008-01-23

基金项目: 江苏省 135 工程重点学科基金项目资助 (编号: [2001]34) [Supported by Grants from Key Foundation of Jiangsu Province (No.[2001]34)]

作者简介: 卢洪涌(1979-), 女, 山西祁县人, 硕士研究生, 专业方向: 医学遗传学。Tel: 025-80863084; E-mail: lu\_lhy@163.com

通讯简介: 崔英霞(1955-), 女, 山东潍坊人, 副主任技师, 硕士生导师, 研究方向: 医学遗传学。Tel: 025-80863084; E-mail: cuiyx55@yahoo.com.cn

性腺发育不全也有报道<sup>[4-5]</sup>。本文报告1例18q部分单体患儿,并结合临床进行讨论。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例报道

患儿女性,12月龄。因认知能力欠佳,生长发育迟缓于2007年7月就诊。患儿为第1胎第1产,足月顺产。出生时身长45 cm (-3SD, 正常参考值 $49.8 \pm 1.6$ ), 体重2.4 kg (-2.5SD, 正常参考值 $3.2 \pm 0.36$ )。母亲于停经60天有阴道少量出血,先兆流产征象,未进行任何治疗,两周后自然消失。父母非近亲结婚。妊娠期间无有毒物质接触史,父亲轻度饮酒。

体检: 患儿身高73 cm (1.1 SD, 正常参照 $75.9 \pm 2.6$ ), 未见明显面部畸形,手足掌纹呈通贯状,未见外耳道闭锁。手足小,似7~8月龄儿。听力佳,认知能力欠佳,不会正确指认父母,有明显的智力及生长发育迟缓。不爱坐、不会站立、不能行走、四肢肌力、肌张力低。就诊时检测血清IgG、IgA水平均明显降低,Gh在正常范围内。头颅MRI显示基底核区域灰白质分化欠佳(图1)。12~13月龄时患儿反复上呼吸道感染并因此住院治疗。14月龄时随访观察到患儿语言及行为能力有进步,会发音“爸爸”“妈妈”,会“咯咯”笑。能模仿拍手和再见动作。四肢肌力和肌张力改善,IQ值55。15月龄~17月龄时患儿生长发育有明显进步,身高、体重处正常临界低值,可以独自站立15秒到几分钟。每周参加婴幼儿游泳训练两次,每次40分钟,未反复出现上呼

吸道感染(本项研究得到医院伦理委员会、科学评审委员会和患儿家属的同意)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 染色体G显带核型分析

外周血淋巴细胞培养高分辨G显带核型分析按照常规方法进行。对患儿的父母同时也进行染色体核型分析。

#### 1.2.2 荧光原位杂交(Florescence *in situ* hybridization, FISH)

进行M-FISH检测以排除患儿存在小片段易位。18号染色体着丝粒探针(探针标记为浅蓝色, Vysis, Inc. Downers Grove, IL 60515, USA)和18号染色体长臂端粒探针(标记为橙色, Abbott Molecular Inc. Des Plaines, IL 60018, USA), 荧光原位杂交方法参照文献[7]进行。用Olympus BX51显微镜观察,并经Cytovision 3.0(Applied imaging)图像分析软件处理,采集图像。

#### 1.2.3 微卫星检测18q上的断裂点

抽取患儿及其父母静脉血各5 mL,提取外周血细胞DNA。选择18q21.31、18q22.1片段内部各1个多态性位点即D18S41、D18S979进行分析。引物和PCR的条件源自Genome Database (GDB, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), PCR产物在3100自动测序仪上测序(Applied biosystems), 用GeneScan Analysis v 3.7 and Genotyper v 3.7 软件分析。

## 2 结果与分析

### 2.1 核型分析

观察20个分裂中期染色体G带分析发现18q21缺失(图2), 患儿核型为: 46,XX,del(18)(pter→q21: )。其父母核型正常。

### 2.2 FISH 检测结果

M-FISH检测未发现18号染色体易位(图3A)。18号染色体长臂端粒探针荧光原位杂交证实18qter丢失(图3B)。

### 2.3 微卫星检测结果

DNA多态性检测结果: 与双亲比较, 18q21.31内选取的位点D18S979分析显示仅见源自母亲的163 bp的峰, 父源性拷贝缺失, 证实断裂位点位于18q22上游侧, 18q22.1内的位点D18S41检测结果不能提供信息(图4)。缺失的远侧端至少包含8.7 Mp。

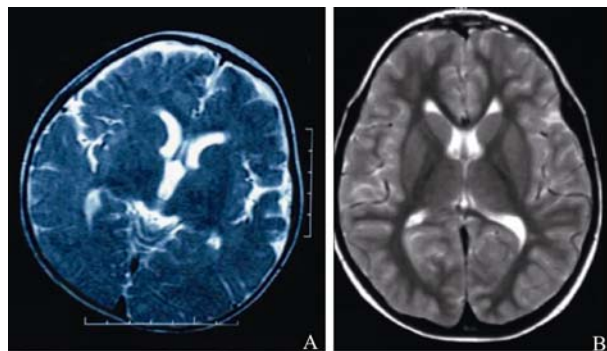


图1 MRI结果及对照

A: 患者头颅MRI结果,显示脑组织密度较均匀,未见明显的灰白质分化,基底神经节区域尤为明显;B: 正常对照<sup>[6]</sup>。

Fig. 1 The result of MRI

A: MRI photo of the girl shows that the cerebral tissue density is quite even with poor differentiation of gray and white; B: MRI photo shows a normal control<sup>[6]</sup>。

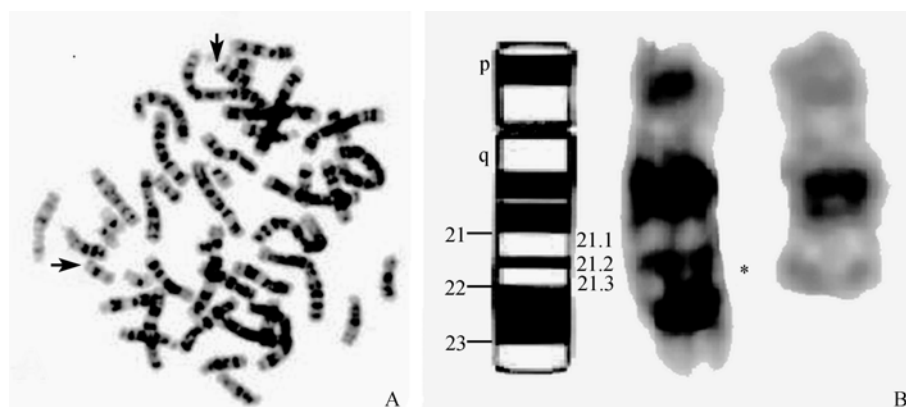


图 2 核型分析图

A: 指向正常的 18 号染色体, 指向长臂部分缺失的 18 号染色体; B: 该患者部分核型图, “\*”所指处为 18q 断裂点, (q21)远侧端丢失。

Fig. 2 The result of G-banded high resolution of a metaphase

A: The arrow to bottom(↓) indicates the normal chromosome 18, and the arrow to right(→) indicates the del(18); B: Partial karyotype of the present case. The symbol “\*” indicates the breakpoint of 18q21.

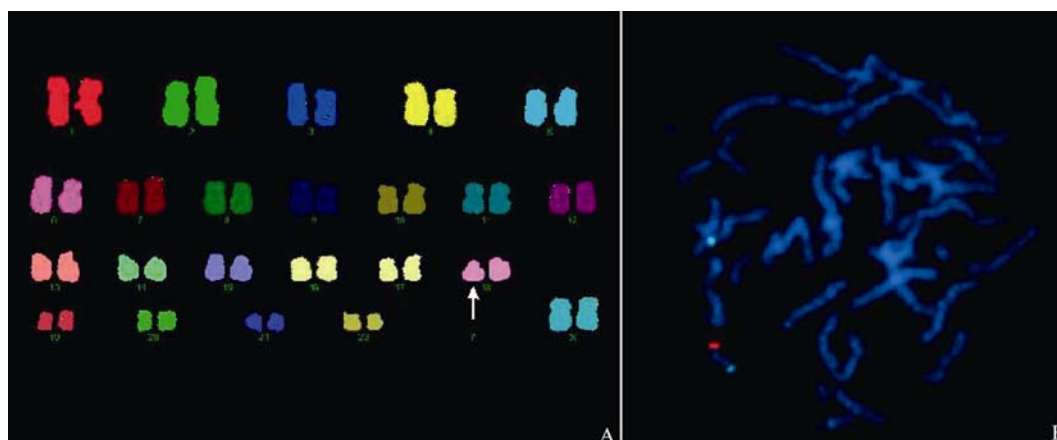


图 3 FISH 检测结果

A: M-FISH 检测未见易位片段, 所指处为 del(18); B: 1 条 18 号染色体有橙色和浅蓝色双信号, 另 1 条 18 号染色体仅见浅蓝色信号, 证明其长臂末端丢失。

Fig. 3 The result of FISH

A: The photograph of M-FISH shows that there is no translocation fragment the arrow(↑) indicates the del(18); B: Both of the orange and aqua signals can be observed in one of the chromosome 18 and only aqua in the other.

### 3 讨论

自发现 18 号染色体长臂缺失以来, 新病例的不断发现与报导增加了对该疾病的认识。我们报导的该例患儿 18q 的部分缺失源自父亲, 是新发生的。该患儿表型较轻, 主要表现为明显的智力发育落后, 轻度的生长迟缓, 四肢肌力、肌张力低, 随着月龄增长上述表型均有明显改善。患儿 18q21 部分缺失, 在这个区域内含有 2 个重要的基因, 分别编码鞘磷脂碱性蛋白(Myelin basic protein, MBP)和促生长激素神经肽受体(Galanin receptor, GALNR)<sup>[4]</sup>。MBP 基因缺陷是导致 18q 部分缺失患者髓鞘形成受阻、形成率低的关键基因<sup>[5]</sup>, 有报道指出 18q 部分缺失患儿鞘

磷脂水平低于同年龄儿童的 50%<sup>[6]</sup>。MBP 基因的单倍剂量不足导致的髓鞘形成率减低可能使信号传导减弱, 信号传导无效或传导速度减慢, 构成神经系统各种异常表现的基础。髓鞘的发生是从宫内一直持续到出生后的渐进的过程。尽管有些发育迟缓的 18q 部分单体患者没有病理学的改变, 但最终都会出现髓鞘形成不成熟的临床表现, 如患者步态不稳、步态宽, 协调能力差, 震颤, 语言能力发生迟等<sup>[5]</sup>, 多数患者头颅 MRI 都显示基底核区域存在灰白质分化不良。我们观察到的该患儿运动功能差, 落后于同龄儿, 推断与 MBP 基因的单倍剂量不足相关, 与 Linnankivi 等<sup>[8]</sup>的结果一致。18q21 区域内的另外一个基因产物, 即 GALNR 是与电压门控通道配对的

表 1 18q 缺失患者的临床描述

Table Clinical findings of individuals with 18q deletion

患者 Patient	1 <sup>[4]</sup>	2 <sup>[4]</sup>	3 <sup>[4]</sup>	4 <sup>[4]</sup>	5 <sup>[4]</sup>	6 <sup>[4]</sup>	7 <sup>[4]</sup>	8 <sup>[4]</sup>	9 <sup>[4]</sup>	10 <sup>[4]</sup>	11 <sup>[4]</sup>	12 <sup>[4]</sup>	13 <sup>[4]</sup>	14 <sup>[4]</sup>	15 <sup>[13]</sup>	16 <sup>[14]</sup>	17	合计 Total
性别 Gender	男 M	男 M	女 F	女 F	女 F	女 F	男 M	女 F	男 M	男 M	女 F	男 M	男 M	男 M	男 M	女 F	女 F	
年龄 Age, years	2.8	12	36	3.1	6	4.3	23	34	44	3.6	2.7	33	0.7	6	2.3	25	1	
宫内发育迟缓 Small for gestational age	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	N	-	7
身高(SD) Height, SD	- 2.5	- 1.8	- 2.8	- 1.1	- 2	- 1.6	- 3.6	- 3	- 2.1	+ 3.6	- 0.6	+ 0.6	- 3	- 4		- 3	- 3	
面部畸形 Facial dysmorphism	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	14
耳道闭锁 Aural atresia	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	8
唇腭裂 Cleft lip/palate	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	4
手异常 Hand anomaly	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	9
足异常 Foot deformity	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	9
隐睾 Cryptorchidism	-	-	N	N	N	N	+	N	+	-	N	+	-	+	N	N	N	4
房或室间隔缺损 Ventricular or atrial	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	N	-	-	2
反复呼吸道感染 Recurrent respiratory	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	9
IgA 缺乏 IgA deficiency	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	N	N	+	3
运动能力差 Motor lumsiness	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	16
张力减退 Hypotonia	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	12
髓鞘形成障碍 Dysmyelination	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	N	+	+	12
智力发育迟缓 Mental retardation	11	+	±	+	3+	dd	-	-	dd	+	±	2+	±	3+	dd	-	2+	2+
听力减退 Hearing impairment	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	N	+	-	7
语言障碍 Oral dyspraxia	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	7
癫痫发作 Seizures	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	2
孤独症 Autistic features	+	+	+											+		N		4

dd: 发育迟缓; ±: 临界水平; +: 轻度发育迟缓; 2+: 中度发育迟缓; 3+: 重度发育迟缓; N: 不适用此项检查或未测定。

dd: Developmental delay; ±: Critical level; +: Mild mental retardation; 2+: Moderate mental retardation; 3+: Severe mental retardation; N: Not applicable or not yet done.

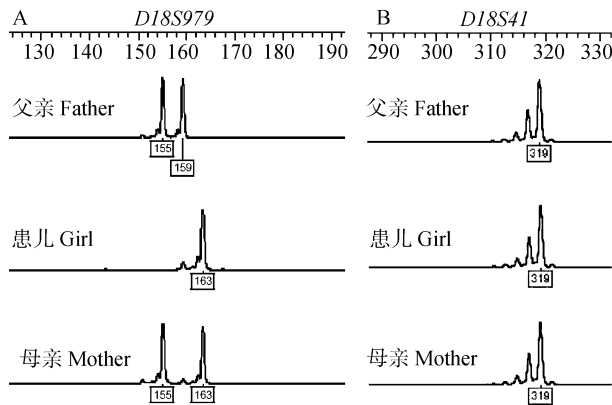


图 4 多态性分析结果

A: *D18S979* 位点的检测结果。仅见源自母亲的 163 bp 的峰, 父源性拷贝丢失。B: *D18S41* 位点检测结果不能提供信息。

**Fig. 4 Polymorphic detection of 2 STR loci**

A: The result of locus *D18S979*, *D18S979* of the girl is a single copy. Only the apex of 163 bp coming from her mother has been detected. B: The result of locus *D18S41* shows that the three are identical, so no valuable information can be obtained.

G蛋白偶连受体, 其配体促生长激素神经肽在中枢及周围神经均有表达。促生长激素神经肽与很多生物反应相关, 包括胰岛素反应、生长激素分泌及摄食、学习、记忆等<sup>[4]</sup>。G蛋白偶连受体与剂量相关, 故 *GALNR* 基因单倍不足对促生长激素神经肽功能影响是显而易见的。Cody等<sup>[4]</sup>曾对 33 例 18q 综合症患者的生长激素进行评估, 发现 18q22.3~q23 区域大约 2 Mb 的片段在生长激素不足患者中有丢失。但是在 18q 区域内至少有 1 个或几个基因与生长激素生成相关<sup>[4]</sup>, 尚不能认定 *GALNR* 基因与 Gh 水平直接相关。我们报告的这例患儿智力低下, 在 12 月龄前食欲低下, 可能与该基因的剂量不足相关; 但没有发现生长激素水平减低, 鉴于只进行 1 次 Gh 检测, 尚不足以准确反映患儿的生长激素水平。

Dostal等<sup>[9]</sup>认为, 18q 缺失患者 IgA 不足的易患基因可能定位在 18q22.3~q23 远侧 *D18S812*~18qter 位点之间, 18q22.3~q23 基因区域的单倍不足是导致 18q 缺失患者 IgA 不足表型的原因。我们的报告病例经 STR 检测发现 18q22.1 及远侧段缺失, 有 IgA 水平低下, 与文献报告相一致<sup>[4]</sup>。Schaub等<sup>[10]</sup>报道 50 例 18q 缺失个体常有生长缓慢, 68% 生长速度低于平均值 2SD, 50% 存在骨发育延迟, 生长因子减低, 72% 的 IGF-I 和 83% 的 IGF 结合蛋白 3 水平均低于平均值。72% 的儿童对生长激素中枢兴奋反应减低或缺乏, 被检测 50 名患儿中只有 2 名患者检测指标全部正常。另有研究者发现 18q 区域内基因顺序的重排也表现为长臂缺失的相关表型<sup>[11]</sup>。2003 年, Engelen等<sup>[13]</sup>报道了一例 18q21.1~18q21.3

缺失的患儿, 只有轻度的面部畸形及生长发育落后, 听力有减退。18q 长臂缺失患者的表现是异质的, 表 1 结合该病例综述了文献报告常见的表型。

**参考文献(References):**

- [1] Wertelecki W, Gerald PS. Clinical and chromosomal studies of the 18q- syndrome. *J Pediatr*, 1971, 78(1): 44-52. [\[DOI\]](#)
- [2] Strathdee G, Zackai EH, Shapiro R, Kamholz J, Overhauser J. Analysis of clinical variation seen in patients with 18q terminal deletions. *Am J Med Genet*, 1995, 59(4): 476-483. [\[DOI\]](#)
- [3] Cody JD, Ghidoni PD, DuPont BR, Hale DE, Hilsenbeck SG, Stratton RF, Hoffman DS, Muller S, Schaub RL, Leach RJ, Kaye CI. Congenital anomalies and anthropometry of 42 individuals with deletions of chromosome 18q. *Am J Med Genet*, 1999, 85(5): 455-462. [\[DOI\]](#)
- [4] Cody JD, Hale DE, Brkanac Z, Kaye CI, Leach RJ. Growth hormone insufficiency associated with haploinsufficiency at 18q23. *Am J Med Genet*, 1997, 71(4): 420-425. [\[DOI\]](#)
- [5] Linnankivi T, Tienari P, Somer M, Kähkönen M, Lönnqvist T, Valanne L, Pihko H. 18q deletions: clinical, molecular, and brain MRI findings of 14 individuals. *Am J Med Genet*, 2006, 140(4): 331-339. [\[DOI\]](#)
- [6] Sturm K, Knake S, Schomburg U, Wakat JP, Hamer HM, Fritz B, Oertel WH, Rosenow F. Autonomic seizures versus syncope in 18q- deletion syndrome: a case report. *Epilepsia*, 2000, 41(8): 1039-1043. [\[DOI\]](#)
- [7] CUI Ying-Xia, SHANG Xue-Jun, WANG Yong-Mei, PAN Shu-Juan, ZHANG Xi-Ran. Clinical application of fluorescence *in situ* hybridization for detecting chromosomal-balanced translation. *Hereditas(Beijing)*, 1997, 19(2): 9-10. 崔英霞, 商学军, 王咏梅, 潘淑娟, 张锡然. 染色体荧光原位杂交技术检测平衡易位的临床应用. *遗传*, 1997, 19(2): 9-10.
- [8] Linnankivi TT, Autti TH, Pihko SH, Somer MS, Tienari PJ, Wirtavuori KO, Valanne LK. 18q-syndrome: brain mri shows poor differentiation of gray and white matter on T2-weighted images. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 18(4): 414-419. [\[DOI\]](#)
- [9] Dostal A, Linnankivi T, Somer M, Kähkönen M, Litzman J, Tienari P. Mapping susceptibility gene locus for IgA deficiency at del (18)(q22.3-q23); report of familial cryptic chromosome t(18q; 10p) translocations. *Int J Immunogenet*, 2007, 34(3): 143-147. [\[DOI\]](#)
- [10] Schaub RL, Hale DE, Rose SR, Leach RJ, Cody JD. The spectrum of growth abnormalities in children with 18q deletions. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(12): 4450-4454. [\[DOI\]](#)
- [11] Brkanac Z, Cody JD, Leach RJ, DuPont BR. Identification of cryptic rearrangements in patients with 18q- deletion syndrome. *Am J Hum Genet*, 1998, 62(6): 1500-1506. [\[DOI\]](#)
- [12] Hu J, Sathanoori M, Kochmar SJ, Surti U. Application of multicolor banding for identification of complex chromosome 18 rearrangements. *J Mol Diagn*, 2006, 8(4): 521-525. [\[DOI\]](#)
- [13] Engelen JJ, Moog U, Weber J, Haagen AA, van Uum CM, Hamers AJ. Deletion of chromosome region 18q21.1→18q21.3 in a patient without clinical features of the 18q- phenotype. *Am J Med Genet*, 2003 119(3): 356-359. [\[DOI\]](#)
- [14] Miller G, Mowrey PN, Hopper KD, Frankel CA, Ladda RL. Neurologic manifestations in 18q- syndrome. *Am J Med Genet*, 1990, 37(1): 128-132. [\[DOI\]](#)