

单核苷酸多态性微阵列分析对智力障碍和发育迟缓的遗传学诊断价值

胡珺洁, 钱叶青, 孙义锡, 俞佳玲, 罗玉琴, 董旻岳

浙江大学医学院附属妇产科医院生殖遗传科 生殖遗传教育部重点实验室,
浙江 杭州 310006

[摘要] **目的:**评估单核苷酸多态性微阵列(SNP array)分析在智力障碍/发育迟缓(ID/DD)遗传学诊断中的应用价值。**方法:**以2013年1月至2018年6月在浙江大学医学院附属妇产科医院因ID/DD行SNP array的145例患者为研究对象,采用CHAS软件与多种数据库对染色体拷贝数变异(CNV)进行分析。**结果:**145例ID/DD患者通过SNP array技术发现致病性CNV 26例,可能致病CNV 6例,意义不明18例,可能良性14例,未见明显异常(包含良性)81例。**结论:**SNP array技术是一种高效和特异的遗传学分析技术,适用于ID/DD的遗传学病因诊断。



[关键词] 智力障碍/遗传学;发育障碍/遗传学;染色体;芯片分析技术;多态性,单核苷酸

[中图分类号] R394.3 **[文献标志码]** A

Application of single nucleotide polymorphism microarray in clinical diagnosis of intellectual disability or retardation

HU Junjie, QIAN Yeqing, SUN Yixi, YU Jialing, LUO Yuqin, DONG Minyue (Key Laboratory of Reproductive Genetics, Ministry of Education, Department of Reproductive Genetics, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)

Corresponding author: DONG Minyue, E-mail: dongmy@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-4344-7924>

[Abstract] **Objective:** To assess the clinical application of single nucleotide polymorphism microarray (SNP array) in patients with intellectual disability/developmental delay (ID/DD). **Methods:** SNP array was performed to detect genome-wide DNA copy number variants (CNVs) for 145 patients with ID/DD in Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine from January 2013 to June 2018. The

收稿日期:2019-04-01 接受日期:2019-05-28

基金项目:浙江省重点研发计划(2019C03025)

第一作者:胡珺洁(1986—),女,硕士,主管技师,主要从事医学遗传学研究;E-mail: hujunjie@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-7523-6101>

通信作者:董旻岳(1964—),男,博士,主任医师,博士生导师,主要从事生殖遗传学研究;E-mail: dongmy@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-4344-7924>

CNVs were analyzed by CHAS software and related databases. **Results:** Among 145 patients, pathogenic chromosomal abnormalities were detected in 32 cases, including 26 cases of pathogenic CNVs and 6 cases of likely pathogenic CNVs. Meanwhile, 18 cases of uncertain clinical significance and 14 cases of likely benign were identified, no significant abnormalities were found in 81 cases (including benign). **Conclusion:** SNP array is effective for detecting chromosomal abnormalities in patients with ID/DD with high efficiency and resolution.

[**Key words**] Intellectual disability/genetics; Developmental disabilities/genetics; Chromosomes; Microchip analytical procedures; Polymorphism, single nucleotide

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2019,48(4):420-428.]

全球范围内,智力障碍/发育迟缓(intellectual disability/developmental delay, ID/DD)的患病率为2%~3%,目前尚无有效治疗方法^[1]。明确病因对于ID/DD的早期干预、预后判断、产前诊断及遗传咨询均有重要意义。传统的染色体核型分析是最常用和基本的检测染色体基因组异常的方法,但由于分辨率的限制,其仅能检测出染色体数目异常或大于5~10 Mb的缺失/重复等染色体异常,不能识别更小的结构突变^[2]。随着分子遗传学技术的发展和临床应用的推广,单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism microarray, SNP array)分析在ID/DD等疾病诊断中的应用越来越广泛。本研究以145例ID/DD患者为研究对象,探讨SNP array在ID/DD病因学诊断中的价值。

1 对象与方法

1.1 对象

2013年1月至2018年6月就诊于浙江大学医学院附属妇产科医院以ID/DD为主诉的患者共145例,其中男性82例,女性63例,就诊年龄4个月~40岁。

本研究方案经浙江大学医学院附属妇产科医院伦理委员会审批通过,患者本人或其监护人签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器

QIAamp DNA Blood Mini Kit为德国QIAGEN公司产品;NanoDrop 2000分光光度计为美国Thermo Fisher Scientific公司产品;Affymetrix CytoScan™ HD Array相关试剂、GeneChip™ Hybridization Oven 645(杂交炉)、GeneChip™ Fluidics

Station 450Dx(洗涤工作站)、GeneChip™ Scanner GCS 3000 Dx(高分辨芯片扫描仪)为美国Affymetrix公司产品。

1.3 样本收集和DNA抽提

采集患者外周血样本1~2 mL。用QIAamp DNA Blood Mini Kit提取外周血基因组DNA,抽提DNA置于-20℃冰箱保存。芯片检测前使用分光光度计定量,标准化稀释样本浓度值至50 ng/L。

1.4 SNP array检测突变基因及数据分析

本研究中使用Affymetrix CytoScan™ HD芯片,涵盖750 000 SNP探针和1 900 000拷贝数变异(CNV)探针。芯片检测所需患者DNA样本为250 ng。参照Affymetrix公司提供的标准化流程检测(基因组DNA经过消化、连接、PCR扩增、纯化、定量、片段化、标记、杂交、洗脱、染色和扫描);得到原始数据后经AGCC(Affymetrix GeneChip Convert Console)软件进行图像显示分析,再通过CHAS(Chromosome Analysis Suite)软件将原始cel文件转换为可分析的cychp文件;质控合格数据利用CHAS软件进行后续的CNV结果判读。Affymetrix CytoScan™ HD芯片报告标准为缺失片段大于200 kb、重复片段大于500 kb、杂合性缺失大于10 Mb的染色体CNV为异常。结果判读查询人类染色体不平衡和表型数据库(DECIPHER, <https://decipher.sanger.ac.uk/>)、PubMed(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)、ClinGen(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/index.shtml>)、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <https://www.omim.org>)和基因组变异数据库(DGV, <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)等,报告已报道明确致病的微重复/微缺失

综合征区段;并通过比对健康人染色体拷贝数 DGV 数据库来排除拷贝数多态性,判断过程参照图 1。每例患者 CNV 的性质根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指南最终分成 5 类:①致病性的 CNV;②可能致病的 CNV;③可能良性的 CNV;④临床意义未明的 CNV;⑤良性的 CNV。

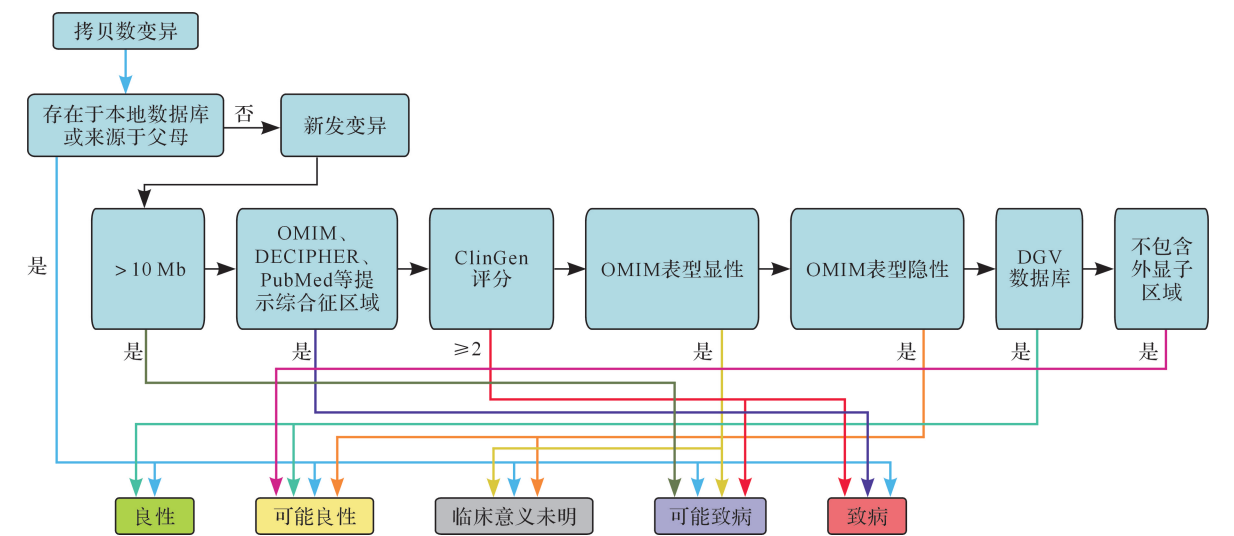
2 结 果

145 例 ID/DD 患者中,存在致病性 CNV 26 例(表 1),其结果判读主要依据 CNV 片段长度、是否完全位于已知的致病综合征区域、ClinGen 评分、关键基因的功能丧失不容忍 (probability of

loss-of-function intolerance, pLI) 指数等;存在可能致病 CNV 6 例(表 2),主要依据 PubMed 数据库的参考文献、是否与已知致病区域大部分重叠等;存在临床意义未明 CNV 18 例(表 3);存在可能良性 CNV 14 例(表 4),主要依据检出 CNV 是否遗传自父母、是否与本地正常人群外周血数据库相重叠等进行判读;未见明显异常 81 例(包含良性 CNV)。

3 讨 论

在 ID/DD 患者中,遗传因素约占 40%,其中染色体异常和单基因病分别占 25% 和 10%。SNP array 是一种针对全基因组范围内拷贝数改变的



OMIM:在线人类孟德尔遗传数据库;DECIPHER:人类染色体不平衡和表型数据库;DGV:基因组变异。

图 1 单核苷酸多态性微阵列检测结果判读过程

Figure 1 Interpretation process of the results of single nucleotide polymorphism microarray

表 1 26 例检出致病性拷贝数变异患者的一般资料和检测结果

Table 1 Clinical data and single nucleotide polymorphism microarray results of 26 patients with pathogenic copy number variations

序号	性别	年龄	病 史	检测结果 arr[hg19]	片段长度 (kb)	结果判读及依据	ClinGen 评分	pLI 指数
1	女	4 个月	DD、足月小样儿	1p36.33p36.31(849 466 ~ 6 927 948) × 1	6078	致病性,CAMTA1(611501) ^{AD} , 位于 1p36 微缺失综合征	3	1.0
2	女	25 岁	ID、本人面部畸形,前胎先天性心脏病	1p36.32p36.23(5 278 785 ~ 8 507 731) × 1	3229	致病性,CAMTA1(611501) ^{AD} , 位于 1p36 微缺失综合征	3	1.0
3	女	4 岁	ID/DD	2p25.3p24.3(12 770 ~ 15 590 659) × 3 15q26.3(100 597 165 ~ 102 429 112) × 1	15 578 1831	致病性,> 10 Mb 临床意义未明,位于 15q26 增生综合征	—	—

续表 1

序 号	性 别	年 龄	病 史	检测结果 arr[hg19]	片段长度 (kb)	结果判读及依据	ClinGen 评分	pLI 指数
4	女	30 岁	ID	2p25.3p24.3(12 770 ~ 15 590 659) × 3 15q26.3(100 597 165 ~ 102 429 112) × 1	15 578 1832	致病性, >10 Mb 临床意义未明, 位于 15q26 增生综合征	—	—
5	女	7 岁	ID、出生时脸部 有赘生物, 手 精细运动不 灵活	3p26.3p25.3(61 891 ~ 9 706 654) × 1 7q36.1(149 552 532 ~ 150 150 057) × 3	9645 598	致病性, SETD5(615743) ^{AD} 临床意义未明	3	1.0
6	女	22 岁	ID/DD、面部 畸形	4q28.3q31.21(133 624 276 ~ 143 279 820) × 1	9656	致病性, NAA15(608000) ^{AD}	2	0.999
7	女	5 岁	ID/DD、唇腭裂	4q31.3q34.1(154 700 857 ~ 174 858 619) × 1	20 158	致病性, >10 Mb	—	—
8	男	1 岁	DD、五官畸形	4q34.1q35.2(175 368 718 ~ 190 957 473) × 1 5q15q23.1(96 373 240 ~ 118 982 484) × 2 hmz	15 589 22 609	致病性, >10 Mb 杂合性缺失	—	—
9	男	29 岁	ID、肾脏疾病等	7q11.23(72 834 405 ~ 74 141 493) × 1	1307	致病性, Williams-Beuren 综 合征	3	—
10	女	2 岁	ID/DD	6p23p22.3(14 041 412 ~ 15 283 501) × 3 7q36.2q36.3(153 231 421 ~ 159 119 707) × 1	1242 5888	临床意义未明 致病性, DPP6(612956) ^{AD}	— 3	— 0.968
11	男	3 岁	DD、先天性心 脏病	8p23.1(8 093 065 ~ 11 881 742) × 3 22q11.21(18 916 827 ~ 21 464 763) × 1	2789 2548	致病性, 8p23.1 重复综合征 致病性, 22q11.2 缺失综合征	3 3	—
12	女	6 岁	ID、母亲为平衡 易位携带者, 46XXt(9;14) (q22;p12)	9p24.3(203 861 ~ 86 366 350) × 3	86 162	致病性, >10 Mb	—	—
13	女	36 岁	ID、IQ 50 +	10q22.3q23.2(81 457 752 ~ 89 027 024) × 1	7569	致病性, 10q22-q23 缺失综 合征	3	—
14	女	6 岁	ID、先天性失明	11p14.1p12(30 808 717 ~ 39 258 015) × 1	8449	致病性, WAGR 11p13 缺失 综合征	3	—
15	女	7 岁	ID、脑白质发育 不良	7p22.2(3 703 104 ~ 4 241 241) × 1 11q23.3q24.3(119 106 833 ~ 129 224 378) × 1	538 10 118	临床意义未明 致病性, >10 Mb	—	—
16	女	39 岁	ID	12p13.33p13.32(296 244 ~ 5 013 540) × 1	4717	致病性, 12p13.33 微缺失综 合征	—	—
17	男	6 岁	DD 47XY + mar [66.7%]/ 46XY[33.3%]	13q11q13.3(19 436 286 ~ 38 290 901) × 2 ~ 3	18 854	致病性, >10 Mb	—	—
18	男	27 岁	ID	14q11.2q12(20 511 672 ~ 31 130 390) × 2 ~ 3	10 619	致病性, >10 Mb	—	—
19	男	3 岁	DD、脑发育不 良、癫痫	15q11.2q13.1(23 620 191 ~ 28 534 359) × 1	4914	致病性, Prader-Willi/Angelman 综合征	3	—
20	男	8 岁	ID、不会讲话、 47XY + mar	Yq11.223q11.23(24 988 143 ~ 28 423 925) × 2 15q11.2q13.1(22 770 421 ~ 28 644 578) × 4	3435 5874	可能良性 致病性, Prader-Willi/Angelman 综合征	— 3	—

续表 1								
序号	性别	年龄	病史	检测结果 arr[hg19]	片段长度 (kb)	结果判读及依据	ClinGen 评分	pLI 指数
21	女	2 岁	DD,不会说话不会走,听力降低	16p13.3(85 880 ~ 1 028 246) ×1 16p13.3p13.13(1 066 252 ~ 11 249 660) ×3	942 10 183	致病性,红细胞异常-智力障碍综合征 致病性, > 10 Mb	—	—
22	男	13 岁	ID,尿道下裂,先心室间隔缺失,听力异常	9p24.3p24.1(203 861 ~ 7 738 229) ×1 16q23.1q24.3(76 494 902 ~ 90 155 062) ×3	7534 13 660	可能致病 致病性, > 10 Mb	—	—
23	男	7 岁	DD	14q31.3(88 056 554 ~ 88 641 038) ×3 17p12p11.1(14 078 263 ~ 22 227 062) ×3	585 8149	临床意义未明 致病性,Charcot-Marie-Tooth 综合征 1A 型 17p11.2 重复综合征	— 3 3	—
24	女	21 岁	ID	18p11.32p11.21(136 226 ~ 14 363 631) ×3 21q11.2(15 006 457 ~ 15 833 827) ×3	14 227 827	致病性, > 10 Mb 临床意义未明	—	—
25	男	26 岁	ID,伴糖尿病	22q11.21q11.22(21 465 661 ~ 22 962 196) ×1	1497	致病性,22q11.2 远端缺失综合征	3	—
26	男	6 岁	ID/DD,大伯一女儿口齿不清,多动症,智商低	Xq22.1q22.2(102 465 091 ~ 103 577 991) ×2	1113	致病性,佩梅病, <i>PLP1(300401)</i> ^{XLR}	3	0.903

“—”:无相关数据. ID:智力障碍;DD:发育迟缓;IQ:智商指数;AD:常染色体显性遗传;XLR:X 连锁隐性遗传;PLI:功能丧失不容忍指数.

表 2 6 例检出可能致病拷贝数变异患者的一般资料和检测结果

Table 2 Clinical data and single nucleotide polymorphism microarray results of 6 patients with likely pathogenic copy number variations

序号	性别	年龄	病史	检测结果 arr[hg19]	片段长度 (kb)	结果判读及依据
27	男	15 个月	DD	1q41q42.13(223 269 645 ~ 228 173 392) ×1	4904	可能致病,PMID:271840082435707625900767
28	男	5 岁	DD	7p14.1p12.3(38 877 764 ~ 46 362 179) ×1	7484	可能致病,PMID:1650914,CDK13(603309) ^{AD}
29	女	22 岁	ID	8p23.3p23.1(158 048 ~ 9 647 023) ×1	9489	可能致病,与 8p23.1 缺失综合征大部分重叠
30	女	6 岁	ID	17p13.2p13.3(2 582 247 ~ 3 412 325) ×3	830	可能致病,PMID:1913695021595003,位于 Miller-Dieker 综合征区域
31	女	10 岁	ID	4p15.33(11 778 523 ~ 12 875 904) ×3 17q12(34 822 465 ~ 36 307 773) ×1	1097 1485	可能良性,4p15.33 遗传自父亲 可能致病,快速循环型情感障碍综合征 <i>HNF1B(189907)</i> ^{AD}
32	女	14 岁	ID/DD、癫痫、步态不稳	18p11.32p11.31(136 226 ~ 6 149 134) ×1 18q23(75 302 204 ~ 78 014 123) ×3	6013 2712	可能致病,PMID:26278570, <i>TGIF1(602630)</i> ^{AD} 临床意义未明

ID:智力障碍;DD:发育迟缓;PIMD:PubMed 唯一标识码;AD:常染色体显性遗传.

表3 18例检出临床意义未明拷贝数变异患者的一般资料和检测结果

Table 3 Clinical data and single nucleotide polymorphism microarray results of 18 patients with uncertain clinical significance copy number variations

序号	性别	年龄 (岁)	病史	检测结果 arr[hg19]	片段长度 (kb)	结果判读及依据
33	女	24	ID	1q21.1(145 617 348 ~ 145 888 926) × 1	272	临床意义未明
34	女	26	本人与弟弟均是 ID	1q31.1(189 320 335 ~ 189 537 683) × 1 8q22.2(100 273 863 ~ 100 564 876) × 1	291	可能良性,DGV6 临床意义未明, DGV1,VPSI3B (607817) ^{AR}
35	女	23	ID,出生时有窒息史、出生体 质量 2.4 kg,走路不稳	3p24.1p22.3(30 566 655 ~ 36 027 917) × 1	5461	临床意义未明
36	女	11	ID	6q15q16.1(91 572 709 ~ 94 390 667) × 1	2818	临床意义未明
37	女	6	ID,IQ 60 + ,自闭症	6q22.1(116 977 968 ~ 117 609 892) × 3	632	临床意义未明
38	男	1	DD	6q27(167 595 151 ~ 168 224 287) × 3	629	临床意义未明
39	女	12	ID	7q21.11(82 712 935 ~ 83 043 602) × 3	331	临床意义未明
40	女	5	ID,头颅增大	9p23(11 734 432 ~ 12 074 149) × 1	340	临床意义未明
41	女	27	ID,IQ 50	11q14.1q14.3(80 257 567 ~ 88 934 583) × 1	8677	临床意义未明
42	男	10	ID,IQ 60,先天性心脏病,染 色体正常	12p13.33p13.31(173 786 ~ 6 417 126) × 3 17q25.3(76 102 160 ~ 80 396 283) × 3 17q25.3(80 396 463 ~ 81 041 938) × 1	6243 4294 645	临床意义未明 临床意义未明 临床意义未明
43	女	22	ID,月经不调,外伤后出现 “脑水肿”	12q15q21.1(70 339 049 ~ 75 264 408) × 1	4925	临床意义未明
44	女	32	ID	15q11.2(22 770 421 ~ 23 290 819) × 3/DGV	520	临床意义未明
45	女	37	ID,月经失调,祖父母近亲 结婚	16q23.1(76 425 154 ~ 77 171 390) × 3	746	临床意义未明
46	女	7	DD	21q11.2(15 006 457 ~ 15 713 941) × 3	707	临床意义未明
47	女	11	ID,先天无脑回,祖父母近亲 结婚,姑妈为聋哑患者	Xp11.3(44 298 687 ~ 44 947 473) × 3 Xp11.23p11.22(49 174 228 ~ 50 026 412) × 3	64 852	临床意义未明 临床意义未明
48	男	4	ID,脑积水,视网膜病变	Xp22.33(1 024 439 ~ 1 844 417) × 1 Xq13.1(68 051 752 ~ 68 894 767) × 2	820 843	临床意义未明 临床意义未明
49	男	35	ID,面容呆滞	Xq12(65 377 222 ~ 66 451 783) × 2	1075	临床意义未明
50	男	11	ID	Xq25(123 508 622 ~ 124 030 958) × 2 6q26(163 008 514 ~ 163 259 223) × 1	522 251	临床意义未明 临床意义未明

ID;智力障碍;DD;发育迟缓;IQ;智商指数;DGV No. :基因组变异数据库记录例数;AR;常染色体隐性遗传.

表4 14例检出可能良性拷贝数变异患者的一般资料和检测结果

Table 4 Clinical data and single nucleotide polymorphism microarray results of 14 patients with likely benign copy number variations

序号	性别	年龄 (岁)	病史	检测结果 arr[hg19]	片段长度 (kb)	结果判读及依据
51	女	30	本人和女儿均为 ID	1p21.1(106 034 937 ~ 106 269 061) × 1	234	可能良性,DGV1,不包含 OMIM 基因
52	男	4	ID/DD,IQ 64	1q31.1(188 704 364 ~ 189 128 944) × 1	425	可能良性,本地数据库多例 正常人群外周血记录
53	男	7	ID,法洛三联症、马蹄肾、面 谱人	2q21.1(131 477 947 ~ 131 984 527) × 1/DGV6 例	507	可能良性,DGV6
54	女	10	ID,IQ <40	4q35.2(187 922 671 ~ 188 948 985) × 3	1026	可能良性,DGV2,本地数据 库多例正常人外周血记录
55	男	6	ID	5p12p11(45 676 469 ~ 46 389 339) × 3	713	可能良性,遗传自正常表型 母亲

续表 4

序 号	性 别	年 龄 (岁)	病 史	检测结果 arr[hg19]	片段长度 (kb)	结果判读及依据
56	女	24	ID	6q26(162 358 261 ~ 162 612 365) × / DGV4 例	254	可能良性, DGV4
57	男	6	ID, 至今不会说话, MR 提示两侧 顶叶皮层及右侧基底节异常 信号, 脑回大, 脑沟少, 考虑先 天性发育不全, 巨脑回可能。 患者有一舅舅, 存在类似症 状, 但程度较轻	9p21.3(21 448 447 ~ 21 693 490) × 1	245	可能良性, 遗传自正常表型 父亲
58	男	5	DD	10p15.3(1 342 958 ~ 1 868 636) × 3	526	可能良性, DGV2, 表型正常 的弟弟有一致区段
				17p11.2p11.1(21 552 185 ~ 22 261 792) × 3	710	可能良性, DGV2
59	女	11	ID, 特殊面容	16p11.2(28 689 085 ~ 29 051 191) × 1	362	可能良性, 遗传自正常表型 父亲
60	女	8	DD, 精神发育迟滞, 染色体正常	Xp22.32p22.31(5 970 504 ~ 6 075 215) × 3	105	可能良性, 遗传自正常表型 父亲
61	男	2	ID, 运动发育迟缓	Xp22.33(565 815 ~ 1 223 445) × 1	658	可能良性, 遗传自正常表型 母亲, 弟弟芯片结果一致
62	女	13	ID, 自闭症	Xq13.1(68 954 896 ~ 69 552 681) × 3	598	可能良性, 遗传自正常表型 母亲
63	男	2	ID, 听力障碍	Xq28(154 941 868 ~ 155 233 731) × 1	292	可能良性, 遗传自正常表型 父亲
64	男	7	ID	Xq28(148 731 893 ~ 149 549 959) × 2	818	可能良性, 遗传自正常表型 母亲

ID:智力障碍;DD:发育迟缓;IQ:智商指数;DGV No. :基因组变异数据库记录例数;OMIM:在线人类孟德尔遗传数据库。

检测技术,能识别染色体非整倍体,也能检测出传统细胞遗传学方法不能识别的小片段缺失或重复畸变,定位具体位置^[3-5]。该技术可以解释近20%的智力低下病因^[6],已于2010年被美国医学遗传学协会推荐作为一线检测手段应用于智力低下和生长发育迟缓的患者^[7]。

本研究利用 SNP array 技术对 145 例患者的样本进行分析,共检测出明确致病染色体拷贝数变异 26 例,致病可能性较高的 CNV 6 例,涉及 1~4、7~18、22 号染色体以及 X 染色体,染色体发生异常最多的是 1、4、7 和 17 号染色体,均有 3 例患者,检出率为 22.1%,略高于 2009 年 Hochstenbach 等^[6]报道的 19%,可能与数据库、文献的实时更新致使更多的智力障碍相关基因及综合征被认知有关。

26 例检出致病性 CNV 的患者中,存在新发的缺失/重复区段大于 10 Mb 患者 11 例,完全覆盖综合征区域患者 10 例,涉及 11 种综合征;缺失/重复区段包含呈常染色体显性遗传的智力障

碍相关基因患者 6 例。本研究发现患者 3 和患者 4 缺失重复 CNV 基本一致,就诊时间分别为 2013 年、2018 年,经随访得知,两例患者为表姐妹,患者 4 母亲与患者 3 父亲为姐弟关系,均为平衡易位携带者。患者 1、2、5、6、10 的缺失区域包含 *CAMTA1* (611501)、*SETD5* (615743)、*NAA15* (608000)、*DPP6*(612956) 四种基因,分别可引起非进展性小脑性共济失调伴智力障碍、智力障碍 23 亚型、智力障碍 50 亚型、智力障碍 33 亚型等疾病,均呈常染色体显性遗传, ClinGen 数据库的基因单倍剂量评分分别为 3、3、2、3 分,对应的 pLI 指数为 1.0、1.0、0.999、0.968,与患者临床表型相符,致病证据充足,故将上述 CNV 判定为致病性。另有多篇文献报道患者 5 的缺失区段可导致智力障碍^[8-10]。患者 26, X 染色体重复区段包含佩梅病的致病基因 *PLP1* (300401), ClinGen 数据库的基因三倍剂量评分为 3 分, pLI 指数为 0.903,致病证据充足,将该 CNV 判定为致病性。佩梅病患者智力受损及运动能力发育迟缓^[11],与

患者 26 表型相符。患者 9、11、13、14、16、19、20、21、23、25 所涉及的综合征区域均与 ID/DD 表型相关,除患者 13 与患者 16 外,其余患者所覆盖的综合征临床表型在 DECIPHER 数据库均有详细描述。患者 13 缺失区段覆盖 10q22 ~ q23 缺失综合征,该综合征的主要致病基因为 *NRG3*、*GR1D1* 及相邻基因,其主要临床表现为 DD,神经、精神异常^[12]。Thevenon 等^[13]报道 12p13.33 微缺失综合征与智力低下表型相关,与患者 16 表型相符。

6 例存在可能致病性 CNV 的患者中,患者 27 缺失区域包含 *FBXO28* (609100) 基因,多篇文献报道该基因的缺失会导致发育迟缓、语言障碍和癫痫^[14-16],与患者表型相符。患者 28 缺失区域包含 *CDK13* (603309)、*GLI3* (165240) 基因,*CDK13* 基因与先天性心脏缺陷、面部畸形和智力发育障碍相关,呈常染色体显性遗传,pLI 指数为 0.751;*GLI3* (165240) 缺失可导致 Greig 端部多发性并指综合征(GCPS)。GCPS 是一种影响人类肢体和颅面部发育的常染色体显性疾病,受累者通常表现出手轴后多指、脚轴前多指、大头畸形和前额突出等^[17],多数患者智力正常,少数患者有轻微智力障碍,呈常染色体显性遗传。患者 29 的 8 号染色体短臂末端缺失约 9.489 Mb,位于 8p23.1 缺失综合征区域,DECIPHER 数据库中有多个临床表型为智力障碍且评级为致病性/可能致病的 CNV 缺失记录小于本患者的缺失区域。患者 30 重复区域位于 Miller-Dieker 综合征区域,包含 *PAFAH1B1* (601545) 基因,Bi 等^[18]和 Avela 等^[19]报道该基因重复与 ID/DD 相关。患者 31 缺失区域包含 RACD 综合征区域,其关键致病基因 *HNF1B* (189907) 呈常染色体显性遗传,DECIPHER 数据库提示该基因为 DDG2P (Developmental Disorders Genotype-to-Phenotype Database) 记录的发育障碍基因,同时数据库中有多个临床表型为智力障碍且评级为致病性/可能致病的 CNV 缺失记录小于本患者的缺失区域。Verrotti 等^[20]报道一例 18p11.32p11.31 缺失的整体发育迟缓、癫痫患儿,同时还指出 *TGIF1* (602630) 突变可导致轻度智力障碍,并不总是与前脑无裂畸形相关,它可能与癫痫的发生有关,提示 *TGIF1* 基因不完全外显和可变表达的特点,与患者 32 表型基本一致。基于上述依据,提示这 6 例 CNV 可能致病,评级为可能致病。

在 18 例评级为临床意义未明的 CNV 中,我们发现患者 34 的缺失区段包含 *VPS13B* (607817) 基因,呈常染色体隐性遗传,该基因是科恩综合征的关键致病基因,表现为 ID、肥胖等表型,家族史中弟弟也有相似表型,不排除该等位基因存在基因突变可能,可行基因测序确证病因。其余 17 例患者因没有明确致病证据,评级为临床意义未明。14 例评级为可能良性的 CNV,主要依据为:①是否遗传自父母;② DGV 数据库记载的相同或更大的缺失/重复记录;③是否涉及致病基因;④是否与本地正常人群外周血记录相同等。但随着文献与数据库的实时更新,所有评级随时可能更换。

综上所述,利用 SNP array 技术检测 ID/DD 患者的染色体特定区域的 CNV,对解释基因型和表型间的联系具有更加深刻的意义。值得注意的是,SNP array 技术不能检测点突变,无法对点突变致病的患者进行准确检测,同时也可能检测出很多意义不明的 CNV,需要结合丰富的临床经验以及多种数据库检索分析对其进行辨别。但 SNP array 技术也可提示可能致病的隐性基因区域,并进一步检测该基因,确定致病突变(如患者 34),其检测效率与分辨率明显高于传统的染色体核型分析,在 ID/DD 患者中具有较高的应用价值。

参考文献

- [1] 裴金瑞.靶向捕获二代测序检测不明原因智力障碍/发育迟缓结果分析[D].太原:山西医科大学,2015.
PEI Jinrui. Results analysis of targeted next generation sequencing in patients with unknown intellectual/developmental disabilities [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University,2015. (in Chinese)
- [2] 马娜,胡浩,贾政军,等.罕见的4q13.1-13.3微缺失导致患者智力低下及生长发育迟缓表型[J].中国现代医学杂志,2016,26(23):140-142.
MA Na, HU Hao, JIA Zhengjun, et al. Rare 4q13.1-13.3 microdeletion results in mental retardation and growth retardation [J]. **China Journal of Modern Medicine**,2016,26(23):140-142. (in Chinese)
- [3] GRUCHY N, DECAMP M, RICHARD N, et al. Array CGH analysis in high-risk pregnancies: comparing DNA from cultured cells and cell-free fetal DNA[J]. **Prenat Diagn**,2012,32(4):383-388.
- [4] D'AMOURS G, KIBAR Z, MATHONNET G, et al. Whole-genome array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations

- and a normal karyotype [J]. **Clin Genet**, 2012, 81 (2):128-141.
- [5] SHINAWI M, CHEUNG S W. The array CGH and its clinical applications [J]. **Drug Discov Today**, 2008, 13(17-18):760-770.
- [6] HOCHSTENBACH R, VAN BINSBERGEN E, ENGELEN J, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands [J]. **Eur J Med Genet**, 2009, 52 (4):161-169.
- [7] MANNING M, HUDGINS L, Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities [J]. **Genet Med**, 2010, 12(11):742-745.
- [8] KALE T, PHILIP M. An interstitial deletion at 7q33-36. 1 in a patient with intellectual disability, significant language delay, and severe microcephaly [J]. **Case Rep Genet**, 2016, 2016:6046351.
- [9] GUNNARSSON C, FOYN BRUUN C. Molecular characterization and clinical features of a patient with an interstitial deletion of 3p25. 3-p26. 1 [J]. **Am J Med Genet A**, 2010, 152A(12):3110-3114.
- [10] KELLOGG G, SUM J, WALLERSTEIN R. Deletion of 3p25. 3 in a patient with intellectual disability and dysmorphic features with further definition of a critical region [J]. **Am J Med Genet A**, 2013, 161A(6):1405-1408.
- [11] CARVALHO C M, BARTNIK M, PEHLIVAN D, et al. Evidence for disease penetrance relating to CNV size; Pelizaeus-Merzbacher disease and manifesting carriers with a familial 11 Mb duplication at Xq22 [J]. **Clin Genet**, 2012, 81(6):532-541.
- [12] BALCIUNIENE J, FENG N, IYADURAI K, et al. Recurrent 10q22-q23 deletions: a genomic disorder on 10q associated with cognitive and behavioral abnormalities [J]. **Am J Hum Genet**, 2007, 80(5):938-947.
- [13] THEVENON J, CALLIER P, ANDRIEUX J, et al. 12p13. 33 microdeletion including ELKS/ERC1, a new locus associated with childhood apraxia of speech [J]. **Eur J Hum Genet**, 2013, 21(1):82-88.
- [14] PAPETTI L, SCHETTINI L, GARONE G, et al. The crucial role of FBXO28 in the pathogenesis of the 1q41q42 microdeletion syndrome [J]. **Am J Med Genet A**, 2016, 170(11):3041-3042.
- [15] AU P Y, ARGIROPOULOS B, PARBOOSINGHJ S, et al. Refinement of the critical region of 1q41q42 microdeletion syndrome identifies FBXO28 as a candidate causative gene for intellectual disability and seizures [J]. **Am J Med Genet A**, 2014, 164A(2):441-448.
- [16] CASSINA M, RIGON C, CASARIN A, et al. FBXO28 is a critical gene of the 1q41q42 microdeletion syndrome [J]. **Am J Med Genet A**, 2015, 167(6):1418-1420.
- [17] VORTKAMP A, GESSLER M, GRZESCHIK K H. GLI3 zinc-finger gene interrupted by translocations in Greig syndrome families [J]. **Nature**, 1991, 352 (6335):539-540.
- [18] BI W, SAPIR T, SHCHELOCHKOVO A, et al. Increased LIS1 expression affects human and mouse brain development [J]. **Nat Genet**, 2009, 41(2):168-177.
- [19] AVELA K, AKTAN-COLLAN K, HORELLI-KUITUNEN N, et al. A microduplication on chromosome 17p13. 1p13. 3 including the PAFAH1B1 (LIS1) gene [J]. **Am J Med Genet A**, 2011, 155A (4):875-879.
- [20] VERROTTI A, PALKA C, PREZIOSO G, et al. Deletion 18p11. 32p11. 31 in a child with global developmental delay and atypical, drug-resistant absence seizures [J]. **Cytogenet Genome Res**, 2015, 146(2):115-119.

[本文编辑 沈 敏 余 方]