

18q 缺失综合征一例: 四年长程随访及文献复习

陈玉霞 肖农

【关键词】 染色体, 人, 18 对; 遗传性疾病, 先天性; 易位, 遗传; 病例报告

【Key words】 Chromosome, human, pair 18; Genetic diseases, inborn; Translocation, genetic; Case reports

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.05.022

The long-term follow-up report of an 18q-syndrome patient for 4 years and literature review

CHEN Yu-xia, XIAO Nong

The Nerve Rehabilitation Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Corresponding author: XIAO Nong (Email: xiaonongwl@163.com)

18q 缺失综合征是由于第 18 号染色体长臂部分缺失所引起的疾病。该综合征以女性好发, 发病与母亲年龄无关。临床主要表现为出生时低体质量, 严重智力障碍; 特征性面部畸形; 小头畸形、眼裂水平位、眼窝内陷、鲤鱼状嘴; 耳轮过度发育, 形成深沟; 两乳头距离远; 手指细长但指尖隆起, 形如垂滴的水珠; 约有 50% 的患者骨、关节畸形, 且指端螺线明显多于正常人; 男性患者可有小阴茎、隐睾; 女性外生殖器发育不良等。

病历摘要

患儿 男性, 3 岁。主因生长发育落后 6 月余, 于 2008 年 8 月 13 日至我院门诊就诊。该患儿于就诊前 6 个月时即约 2 岁 6 月龄时被发现运动及语言发育较同龄正常儿童迟滞, 但未予重视, 仅自行间断协调性训练及早期教育训练 6 个月, 但运动及语言能力仍无明显进步。期间症状无进行性加重及发育倒退现象, 语言能力仅局限于讲两个字的简单词语, 语言功能和智力发育明显迟缓; 无抽搐及震颤发作, 跑跳欠稳, 步行尚可, 无明显抽搐。体格检查: 神志清楚, 营养中下等; 呈特殊面容(鼻梁扁平、眼距宽, 耳位低, 大耳廓, 鱼状嘴), 牙齿发育不良; 听力正常, 语言交流较差; 动作欠协调, 四肢肌张力稍低。Gesell 发育量表测试: 动作 61 分、应物 49 分、言语 42 分、应人 62 分(以上测试均评分 < 85 分为异

常), 为中度智力发育迟缓。实验室检查: 采集患儿外周血置 37 °C 恒温培养箱中, 无菌培养人体外周血淋巴细胞 72 h, 于细胞周期进行至分裂高峰中期时加入秋水仙素终止液, 经过低渗、固定、玻片处理、滴片、G 显带技术等一系列过程, 制作染色体标本, 检测结果显示为 46XY, del(18)(q22.1), 第 18 号染色体长臂部分缺失(图 1), 其父母常规外周血染色体检测均为正常核型。16 导联脑电图扫描仪同步检测左右侧额、中央、顶、枕、前颞、中颞及后颞区清醒期和各睡眠期脑电波, 显示患儿清醒期哭闹状态下的主要脑电波背景为 6 ~ 8 Hz 的 θ 和 α 波混合活动, 而且 4 ~ 5 Hz θ 波电活动明显增多; 右侧额区睡眠期不典型尖波或尖慢复合波阵发出现(图 2)。头部 MRI 检查未见明显异常。临床诊断: 第 18 号染色体长臂部分缺失综合征; 继发性癫痫(临床下发作)。采取抗癫痫药物与康复训练(特殊教育、运动训练)相结合的综合治疗原则, 抗癫痫药物选择左乙拉西坦(开浦兰) 30 mg/(kg·d) 单药治疗, 同时辅助特殊教育及悬吊运动治疗。

个人史 患儿为足月剖宫产, 出生时体质量为 3460 g, 情况良好, 否认新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)病史。母乳喂养, 出生后 3 ~ 4 个月出现皮肤过敏, 服用“腹泻奶粉”后症状好转, 改为全羊奶喂养。之后曾多次出现皮肤过敏现象。出生 4 个月竖颈、12 个月学爬、20 个月学走。

母孕期病史 孕 16 周时出现阴道流血, 经吸氧静卧症状消失; 孕 20 周时罹患感冒, 曾服用“双黄连”等中成药。

作者单位: 400014 重庆医科大学附属儿童医院神经康复中心

通讯作者: 肖农 (Email: xiaonongwl@163.com)

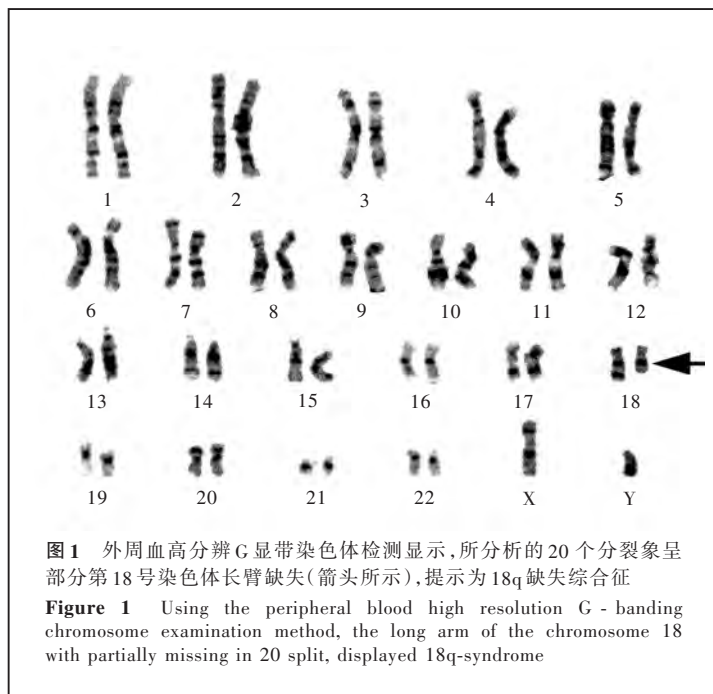


图1 外周血高分辨G显带染色体检测显示,所分析的20个分裂象呈部分第18号染色体长臂缺失(箭头所示),提示为18q缺失综合征

Figure 1 Using the peripheral blood high resolution G-banding chromosome examination method, the long arm of the chromosome 18 with partially missing in 20 split, displayed 18q-syndrome

家族遗传史 近亲属三代无类似病史。

其父母无吸烟、饮酒等不良嗜好。

首诊后4年(2012年7月22日)对患儿进行随访。年龄7岁,已进入特殊教育学校就学,仍然构音困难,仅能讲5~6个字的词语或短句,吐字欠清楚,智力发育明显落后于同龄儿童,行走、跑跳无明显障碍,无抽搐及震颤发作。体格检查:神志清楚,营养中等,呈特殊面容(鼻梁扁平、眼距宽,耳位低、大耳廓,鱼状嘴),恒牙萌出期,听力正常,可进行简单的语言交流,发音欠清楚;共济运动欠协调,四肢肌张力稍低。学龄前期韦氏儿童智力量表中国修订版(WISC-CR)测试显示:语言61分、操作69分(以上两项测试均评分<75分为异常),呈轻度智力发育迟缓。细胞学检测及染色体检查结果与首诊时无变化,仍然提示18q缺失综合征。清醒期和睡眠期脑电图检查呈正常脑电活动,未记录到癫痫放电及其他异常背景波。MRI检查无明显异常发现。

讨 论

染色体病是由先天性染色体数目异常或结构异常而引起的临床症候群。在自然流产胎儿中有20%~50%是由染色体异常所致,新生儿染色体异常发生率为0.50%~1.00%。虽然染色体发生部分缺失综合征的发生率较低,但缺失种类繁多,临床症状也远比染色体发生部分三体综合征严重,患儿多于婴幼儿期夭折。

1999年,Wang等^[1]对8例18q缺失综合征患者第18号染色体长臂上的12种基因表达水平进行研究,结果显示唯有转录因子即活化T细胞核因子(NFAT)对基因剂量补偿具有趋向性,表达模式与IgA缺陷有关。根据文献报道,18q缺失综合征患儿所表现的生长发育障碍均是由于生长激素缺乏所致,Cody等^[2]经对33例18q缺失综合征患儿的筛查,确定了18号染色体长臂约2Mb的区域,包括髓磷脂碱性蛋白(MBP)和促生长激素神经肽(Gal)两种基因与其密切相关。Strathdee等^[3]也曾对3例18q缺失综合征患儿进行临床观察,发现18号染色体长臂末端缺失较少的患儿缺乏大多数临床表现,同时与在相似部位缺失的患儿临床表现极为相似,故而认为18q缺失综合征的关键区带(18q23)缺失可作为出现临床症状及体征异常的参考依据。由此可见,临床症状与体征

的严重程度、数量与第18号染色体长臂缺失的范围有密切联系。此外,第18号染色体长臂部分缺失与许多临床表型密切相关。Lirussi等^[4]曾经报告,与白-韦综合征相似的巨舌症其单倍不足的微小区域与18q缺失综合征存在共同的缺失区域;Dostal等^[5]对7例IgA蛋白质缺陷的第18号染色体长臂缺失患者的分析表明,18q22.3-23基因区域的单倍不足与18q缺失综合征患者出现的IgA缺陷表型呈显著正相关;Netzer等^[6]对一例23岁的女性18q缺失综合征患者进行全面检查及病史追述,发现该患者染色体在18q21.33处断裂形成第18号染色体长臂末端17Mb缺失,MRI检查显示严重的全脑髓鞘形成障碍,但无明显的神发育迟缓,仅表现有重度视觉系统障碍,因此认为,广泛性全脑髓鞘形成障碍可能与广泛性认知缺陷无关;Chen等^[7]曾报告一对母女,均存在中度神经发育迟缓、身材矮小、小头畸形和特征性面部畸形,核型分析显示2例患者具有同样的核型即46,XX,del(18)(q22.2),其父(夫)核型正常。据此认为,由于18q缺失综合征具有明显的遗传倾向,故患有此综合征的育龄期妇女应进行严格的产前基因学检查。

18q缺失综合征可合并多种不同类型、不同程度的综合征,文献报道一例15岁患儿,自5岁发病起即伴随出现反复呕吐综合征^[8];Stephenson^[9]曾报告一例14月龄男性18q缺失综合征患儿合并反复

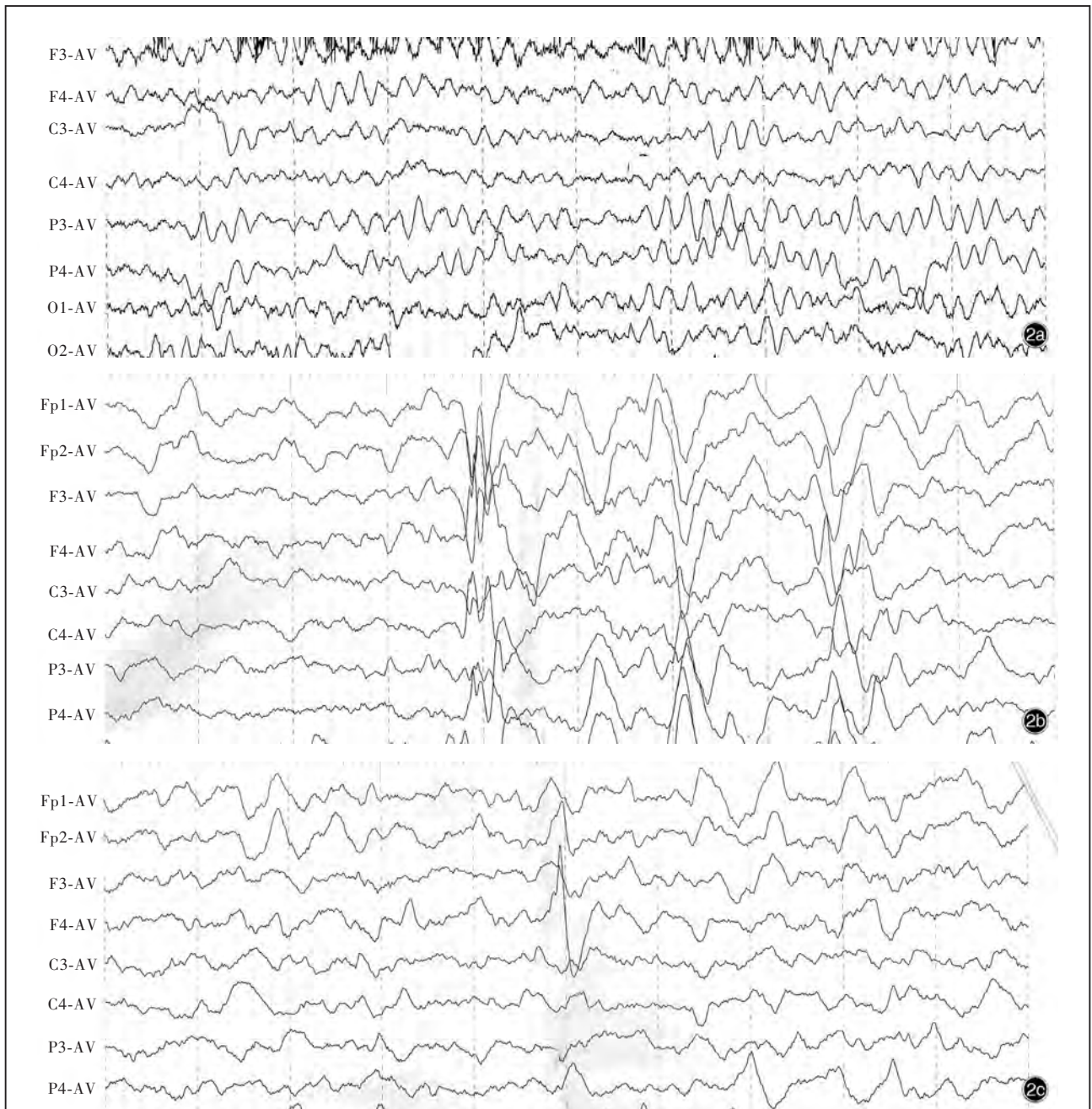


图2 脑电图扫描所见 2a 清醒期哭闹状态下主要背景为6~8 Hz的θ和α波混合活动,而且4~5 Hz的θ波活动增多 2b 睡眠期时右侧额区呈阵发性不典型性尖波和尖慢复合波 2c 睡眠期时右侧额区呈单发不典型性尖波和尖慢复合波

Figure 2 Electroencephalogram findings. Displayed the main background for 6~8 Hz α scattered and mixed activities in the waking and crying state period, and 4~5 Hz θ activities increased (Panel 2a). Atypical paroxysmal peak or peak-slow wave appeared in the right frontal area during sleeping period (Panel 2b). Atypical single peak or peak-slow wave appeared in the right frontal area during sleeping period (Panel 2c)

自主神经性癫痫样发作,故认为由自主神经性癫痫发作刺激引起的非癫痫性晕厥可能是18q缺失综合征的特征表型之一。早期癫痫发作可能是18q缺失综合征的体征之一^[10],Verrotti等^[11]于2004年首次报告18q缺失综合征合并罕见复杂部分性发作的良性病灶性癫痫,患者脑电图显示左侧额叶中央区呈

低电压棘波,亦提示婴儿期良性病灶性癫痫可能是18q缺失综合征的一种合并症。但上述报道均缺乏长期随访结果。本文患儿首诊脑电图检查即发现右侧额叶导联局灶性不典型性尖波或尖慢复合波阵发出现,是否为该综合征之合并症,以及其长期治疗预后情况均需进一步随访观察。本文患儿经

过 4 年的左乙拉西坦单药治疗和积极的康复训练,随访至今患儿运动功能和认知功能均有所改善,继发性癫痫(临床下发作)得到完全控制。提示及时为患有先天性染色体疾病伴发神经系统并发症的患儿提供安全有效的综合治疗,有可能达到完全控制症状与体征的效果。

目前,对 18q 缺失综合征尚无有效的治疗方法,遗传咨询和产前检查能够降低染色体缺陷患儿出生。本文患儿经密切随访,认知及运动功能明显进步,继发性癫痫发作控制良好,其远期生存率、控制并发症等相关资料尚有待进一步深入追踪随访。

参 考 文 献

- [1] Wang Z, Cody JD, Leach RJ, et al. Gene expression patterns in cell lines from patients with 18q-syndrome. *Hum Genet*, 1999, 104:467-475.
- [2] Cody JD, Hale DE, Brkanac Z, et al. Growth hormone insufficiency associated with haploinsufficiency at 18q23. *Am J Med Genet*, 1997, 71:420-425.
- [3] Strathdee G, Sutherland R, Jonsson JJ, et al. Molecular characterization of patients with 18q23 deletions. *Am J Hum Genet*, 1997, 60:860-868.
- [4] Lirussi F, Jonard L, Gaston V, et al. Beckwith-Wiedemann-like macroglossia and 18q23 haploin sufficiency. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A:2796-2803.
- [5] Dostal A, Linnankivi T, Somer M, et al. 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, 34:143-147.
- [6] Netzer C, Helmstaedter C, Ehrbrecht A, et al. Global brain dysmyelination with above - average verbal skills in 18q - syndrome with a 17 Mb terminal deletion. *Acta Neurol Scand*, 2006, 114:133-138.
- [7] Chen CP, Lin SP, Chern SR, et al. Direct transmission of the 18q-syndrome from mother to daughter. *Genet Couns*, 2006, 17: 185-189.
- [8] Kakisaka Y, Wakusawa K, Sato I, et al. Successful treatment with sumatriptan in a case with cyclic vomiting syndrome combined with 18q-syndrome. *J Child Neurol*, 2009, 24:1561-1563.
- [9] Stephenson JB. Autonomic seizures in 18q - syndrome. *Brain Dev*, 2005, 27:125-126.
- [10] Miller G, Mowrey PN, Hpoover KD, et al. Neurologic manifestations in 18q-syndrome. *Am J Med Genet*, 1990, 37:128-132.
- [11] Verrotti A, Trotta D, Salladini C, et al. Benign focal epilepsy with onset in infancy in a patient with 18q - syndrome. *Childs Nerv Syst*, 2004, 20:362-365.

(收稿日期:2012-09-05)

2013 Multiple Sclerosis by Keystone Symposia

Multiple sclerosis is a complex disease in which genetic, environmental and stochastic factors all play a part to induce aberrant interactions between the immune system and neural cells, ultimately transforming into progressive neurological disability. 2013 Multiple Sclerosis by Keystone Symposia aims to: 1) define integrated approaches by which to study disease pathogenesis, which represents a critical barrier to progress in the field; 2) provide an up to date perspective on molecular pathogenesis and how this might be used to optimize patient management; 3) define state of the art technologies by which to quantitate disease burden; 4) discuss key elements concerning the concept of disease heterogeneity and how emergent approaches to disease stratification can optimize management strategies; and 5) provide perspectives concerning the potential therapeutic applications of neuroprotective, regenerative and bioengineering based strategies, and how these might complement immunotherapy.

Time: January 11-16, 2013

Address: Montana, USA

Email: info@keystonesymposia.org

Website: www.keystonesymposia.org

The EANS 2012 & The 15th European Congress of Neurosurgery

The European Association of Neurosurgical Societies (EANS) 2012 & The 15th European Congress of Neurosurgery will be held in Bratislava, Slovakia from 24 to 27 October, 2012. Topics will include: functional neuroimaging, surgery of gliomas of the eloquent areas, intraoperative neurophysiological monitoring, microsurgery and endoscopy of skull base tumors, tumors of the sellar region, intraoperative imaging, vascular problems in tumor surgery, surgery of cerebral aneurysms and AVMs, radiosurgery of tumors and vascular malformations, functional neurosurgery, spinal surgery, spinal cord surgery.

Organizer: EANS

Co-organizer: Kenes International Group

Time: October 24-27, 2012

For any more information, please visit <http://www2.kenes.com/eans>