

21号染色体三体、嵌合及单亲二体的临床特征和遗传学检测

刘敏¹ 蒋馥蔓² 王阳² 吴丽芳¹ 刘彦慧³ 娄季武^{3*}

(1. 惠州市第二妇幼保健院 产前诊断科, 广东 惠州 516003; 2. 深圳精科基因科技有限公司, 广东 深圳 518066; 3. 东莞市妇幼保健院 产前诊断中心, 广东 东莞 523125)

【摘要】 21号染色体是人类染色体组中最小的常染色体, 所含遗传物质约占人类基因组的1%~1.5%。21号染色体三体(简称21-三体)可导致严重的出生缺陷, 临床表型涉及各器官系统, 但产前有很大一部分病例缺乏特异性超声特征。少部分21-三体是嵌合型, 临床表型各异, 从无表型到典型21-三体表型均有发现, 与三体嵌合比例及嵌合部位有关。嵌合型21-三体胎儿的不良预后风险较高, 但产前难以对预后做出准确预测。相对于21号染色体的三体和嵌合, 其单亲二体临床关注较少。

【关键词】 21号染色体; 三体; 嵌合体; 单亲二体

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

人类21号染色体全长48 Mb[hg38], 包含469个基因, 编码基因约有222个(<https://decipher.sanger.ac.uk>)。目前已知有41个OMIM疾病相关基因, 涉及智力障碍、孤独症、癫痫、阿尔茨海默病、耳聋、先天畸形、血液病等多种疾病/异常表型。21号染色体三体(简称21-三体)或嵌合型三体可以导致唐氏综合征, 是临床实践中, 特别是产前遗传咨询中经常碰到的遗传学问题, 在产前诊断出的染色体异常中, 21-三体占近50%。唐氏综合征的发生机制、临床特征、预后、诊断及再发风险等问题是临床遗传咨询的常见话题。因此, 本文对21号染色体相关异常, 包括三体、嵌合体及单亲二体的文献进行总结, 以为临床实践提供支持和方便。

1 21号染色体三体及嵌合体

1.1 疾病概述 21-三体综合征(OMIM #190685), 又称唐氏综合征、先天愚型, 是全部或部分体细胞中多了1条21号染色体而引起的染色体病, 为最常见的染色体数目异常。根据染色体核型, 21-

三体可以分为3类: 标准型、易位型和嵌合型。其中标准型(核型为: 47, XY, +21 或 47, XX, +21), 占绝大部分(94%)。标准型的发生机制主要是生殖细胞减数分裂过程中21号染色体不分离, 产生含2条21号染色体的配子, 与正常配子受精后形成21-三体合子。染色体不分离的发生风险与母亲年龄成正相关, 主要是卵子形成过程中第一次减数分裂时21号染色体不分离, 占75%左右^[1, 2]; 易位型占3%, 多为罗伯逊易位, 其中75%为新发易位, 25%源于父母一方是易位携带者; 嵌合型患者体内同时存在正常细胞和21-三体细胞, 占2%~4%左右, 发生机制主要是21-三体合子有丝分裂过程中丢失一条21号染色体(即三体补救不完全)或正常二倍体合子有丝分裂过程中21号染色体不分离。

大部分21-三体妊娠会以自然流产结束, 幸存的21-三体胚胎在随后妊娠中发生宫内死胎或死产的风险较高, 在早期自然流产及死胎样本中, 21-三体的检出率分别约为2%和1%^[3-5]。最终, 在活产婴儿中, 目前认为唐氏综合征的发病率约为1/800~1/600。而在产前诊断样本中, 21-三体总的检出率约为3.5%(表1), 但随着无创产前检测(noninvasive prenatal test, NIPT)的广泛应用, 检

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.03.003

基金项目: 广东省医学科研基金(A2019076)

* 通信作者: 娄季武, E-mail: loujiwu@163.com

出率会提高^[6]。

胎儿中嵌合型 21-三体的发生率很难准确评估,主要因为:①很多此类妊娠终止,导致真实结果无法确定;②很多产后确诊的嵌合型 21-三体是由于呈现唐氏综合征的临床特征,因此结果偏向于那些呈现异常样本而在正常个体中很少发现。在新生儿中,嵌合型 21-三体的发生率为 1/41 670 ~ 1/16 670^[7]。低水平嵌合体个体的表型往往不明显,导致基于体格的检查不能识别这种嵌合。Devlin 等^[8]在他们的人群研究中指出,只有 37.5%的嵌合型 21-三体在临床检查中被发现。因此,人群中低比例的嵌合或许未被发现^[9]。嵌合型 21-三体在表型正常的成年人中被发现主要是因为习惯性流产或三体妊娠。

表 1 21173 例产前及流产标本中 21-三体及嵌合三体的检出率(例)*

异常类型	产前诊断例数				产检测例数 (绒毛/组织)
	绒毛	羊水	脐血	NIPT	
21-三体	29	474	15	243	140
嵌合型 21-三体	2	11	2	7	0
总异常数	82	1 015	56	252	2612
总检测样本数	756	14211	568	291 [#]	5638

注:*数据由东莞市妇幼保健院、惠州市第二妇幼保健院及深圳市精科医学三家单位提供;#15 535 例产前诊断样本(绒毛:756 例,羊水:14 211 例,脐血:568 例)中因无创产前筛查 21-三体高风险而穿刺的例数;总异常数:指样本中检测到的包括 21 号染色体异常在内的所有染色体异常。

1.2 临床特征 作为最常见的染色体数目异常,出生后患者的临床表型多种多样,涉及各个系统,临床诊断并不困难。主要异常包括特殊面容、智力低下及生长发育迟缓,出现在几乎所有的患者中。其他常见的异常包括先天性心脏病、消化道畸形、内分泌异常等,另外,患者一般不能生育,发生白血病和阿尔茨海默病的风险升高。

嵌合型 21-三体患者的临床表型各异,从无表型到典型 21-三体表型均有发现。嵌合比例或者嵌合组织和临床表型差异有关。通常情况下,21-三体细胞嵌合比例越高的患者临床特征越明显,但不同部位的嵌合比例可能不一样。如果嵌合来自胚胎形成早期(如囊胚期),往往会造成许多组织形成类似的嵌合。如果嵌合来自胚胎形成晚期(如原肠胚期),往往只有很少部分的细胞或者特定的组织会形

成嵌合。

一些研究者发现,与完全型 21-三体儿童相比,嵌合型 21-三体儿童重大先天性心脏病的患病率显著下降^[10],但另一些研究却发现,在这两种人群中,患有先天性心脏病的概率并无显著不同。在这两种人群中,患有先天性心脏病的类型不同,在嵌合型患者中,房间隔缺陷更常见,而在非嵌合型患者中,房室管缺陷更常见。同时,嵌合型患者的平均智力商数(intelligence quotient, IQ)水平显著高于非嵌合型患者,并且平均 IQ 水平和口腔上皮细胞样本中嵌合比例反相关^[11]。

尽管产后患者表现出多种畸形,但在产前,超声仅可在部分 21-三体胎儿中(25%~33%)发现明显的结构畸形^[12],包括心脏异常(室间隔缺损、房室共道、心内膜垫缺损等)、腹部异常(十二指肠闭锁、脐膨出),小部分可发现颜面部畸形。不过,大部分 21-三体胎儿可检出超声软指标异常,如颈部透明带(nuchal translucency, NT)增厚、鼻骨发育异常、颈部皮肤的皮褶(nuchal fold, NF)增厚、侧脑室增宽、肠管回声增强、长骨短、肾盂扩张、小指第二指节发育不良等。其中,NT 增厚是产前筛查 21-三体最可靠的超声软指标,约 75%的 21-三体胎儿会有 NT 增厚表现,且 NT>3.5mm 占 50%以上^[13]。在孕早期,21-三体胎儿的主要征象为 NT 增厚及鼻骨发育异常;而在孕中晚期,主要征象为 NF 增厚/鼻骨异常及结构畸形^[14, 15]。尽管产前超声在大部分 21-三体胎儿中可以检出 1 个或多个软指标异常,但仅凭这些微小异常表现很难做出特异性诊断,需要进一步的遗传学检测证实。

而嵌合型 21-三体胎儿的超声异常和筛查异常的概率远远低于完全性 21-三体^[16]。和完全型 21-三体相比,孕早期筛查异常、超声异常,特别是淋巴水囊瘤或者心脏异常的单一超声异常的胎儿中,很少有可能发现嵌合型 21-三体。高龄孕妇和孕中期血清学筛查异常是两项最重要的指标,其中孕中期血清学筛查显示,嵌合和非嵌合没有显著区别,两者检出率相似。

1.3 治疗与预后 目前临床无法治愈 21-三体综合征,只能根据患儿具体情况采取对症治疗和干预。

如针对智力/语言落后,可进行细心照顾和适当的语言训练、特殊教育;对伴有严重畸形(十二指肠梗阻、先天性心脏病、唇腭裂)的患者可进行外科手术矫正治疗。约75%的21-三体妊娠会以自然流产或死胎结束,出生患儿中85%可以活过1岁,大约50%可以活过50岁^[17]。患者的寿命长短取决于是否合并严重畸形(如先天性心脏病)。

产前诊断出的嵌合型21-三体胎儿发生不良预后的风险较高,且与嵌合水平相关,但难以根据嵌合水平做出准确预测。Wallerstein等^[18]追踪97例嵌合型21-三体胎儿的预后发现:在84例妊娠终止病例中,43发现异常(宫内死胎、特殊面容、多发畸形、心脏畸形等,绝大部分发现于引产后)、41例无异常发现(绝大部分仅限于外观检查);在13例活产儿中,5例临床诊断为唐氏综合征、1例存在孤立性心脏畸形、7例随访未发现异常。7例正常出生胎儿和43例发现异常胎儿的羊水平均嵌合比例分别为17%(6%~31%)和35%(2%~96%),总体来看,嵌合比例<50%时,发生不良预后的风险为45%(27/60)、嵌合比例>50%时,发生不良预后的风险为59%(22/37)。

1.4 实验室检查 21-三体的实验室检查方法可以分为产前筛查和遗传学诊断两部分。产前筛查包括传统的母体血清学筛查及NIPT。母体血清学筛查的检测标记物包括妊娠相关蛋白(pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)和人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)、 β -hCG、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)和游离雌三醇等。血清学筛查有多种方案,其中以NT结合早中孕检测的联合筛查方案检出率最高。总体来说,相较于NIPT,传统的血清学筛查方法假阳性率高,NIPT是检测母体外周血液中的胎儿游离DNA来对21-三体进行产前筛查,特异性和敏感性均大为提高,但检测费用及实验室要求较血清学方法高。无论是血清学高风险还是NIPT高风险,必须要进一步通过有创检测验证结果。

对21-三体的遗传学诊断,可采用染色体核型分析、荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)、定量荧光聚合酶链反应

(quantitative fluorescence polymerase chain reaction, QF-PCR)及多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)、染色体芯片技术、低测序深度下的拷贝数变异分析技术等^[19-21]。

1.5 再发风险 21-三体再发风险低,与母亲年龄、嵌合体、染色体不分离易感性有关的遗传或非遗传因素有关^[22]。如果连续或多次出现21-三体妊娠,要考虑夫妇一方存在低比例嵌合或生殖腺嵌合可能^[23-25]。对于家族性罗伯逊易位引起的21-三体,理论上再发风险是1/3,但实际与易位的亲源性及涉及的染色体有关,以母源性21/22易位风险最高,大约为14%,父源性21/22易位风险最低,大约为1%~2%,但如果是21/21易位,则后代为21-三体的风险为100%^[26, 27]。

2 单亲二体(uniparental disomy, UPD)

2.1 概况 UPD(21)的发生主要引发两种风险:致病印迹基因的改变及纯合性隐性致病突变的产生^[28]。对于21号染色体而言,虽然研究发现其上存在差异甲基化区域(differentially methylated regions, DMRs),但并未发现其与异常临床表型相关^[29]。因此,无论UPD(21)mat或UPD(21)pat,不会引起印迹相关疾病,而目前亦没有UPD(21)引起纯合性隐性突变而致病的病例报道。

2.2 临床意义 目前,临床或文献关于UPD(21)的发现和报道并不多见,总体来说,UPD(21)本身并不引起异常临床表型^[17, 30, 31]。但分析已有的临床和文献报道病例,除了常规需要考虑的隐性遗传病风险增加外(尽管没有实际病例报道),还需要额外注意可能和UPD(21)密切相关的潜在染色体异常:

首先,与其他染色体的UPD一样,UPD(21)的发生与染色体三体自救、合子后的有丝分裂错误等密切相关,这可能导致UPD(21)与21-三体嵌合存在,或(嵌合)存在源于21号染色体的额外小标记染色体(small supernumerary marker chromosome, sSMC)^[32]。低比例的三体嵌合,可能会被临床检测漏掉、或难以检测的器官组织内(如大脑)存在更高

比例三体嵌合。由于临床通常不针对 UPD(21)、特别是单亲异二体(heterodisomy, hetUPD)进行检测,因此,对于 UPD(21)和 21-三体及 sSMC 合并存在的情况并不清楚。

其次,在产前诊断样本中(羊水、脐血等)发现的 UPD(21),还需要考虑胎儿 UPD(21)合并胎盘部位 21-三体可能,即限制性胎盘嵌合体,特别是 NIPT 提示 21-三体高风险的情况下,要考虑这种情况的存在^[33, 34]。不过,没有证据显示涉及 21-三体的限制性胎盘嵌合体会对妊娠结局产生影响。

第三,需要考虑染色体平衡易位可能。除了三体嵌合、sSMCs 这类染色体不平衡,UPD(21)还可以与染色体平衡易位合并存在,典型如 der(21;21)携带者中发现的 UPD(21)^[31, 35, 36]。当然,父母一方罗伯逊易位可以产生 21 单体或三体胚胎,继而自救形成 UPD(21)。

2.3 实验室检测 在临床实践中,通常并不需要专门检测是否存在 UPD(21)。UPD(21)的染色体/片段上遗传标志(Marker)的杂合性消失,表现为纯合状态(area of homozygosity, AOH),可以被临床常用的 QF-PCR 或染色体 SNP 芯片技术发现。需要注意的是,整条 21 号染色体 AOH 几乎可以认为是 UPD(21),但染色体上部分区域的 AOH 并非均由 UPD 引起,例如,父母之间存在血缘关系,其子代染色体上也会出现 AOH,但父母和子代染色体之间仍然符合孟德尔遗传;另外,iUPD 虽然可以被 QF-PCR 或 SNP 芯片技术发现,但孤立样本的结果并不能明确其为父源或母源,需要结合父母样本进行家系分析才能最终确认。除了 QF-PCR 和 SNP 芯片技术,利用特定算法,高通量测序技术也可以发现 UPD^[37]。

参 考 文 献

- [1] VRANEKOVIC J, BOZOVIC I B, GRUBIC Z, et al. Down syndrome: parental origin, recombination, and maternal age [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(1): 70-73.
- [2] PETERSEN MB, MIKKELSEN M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 2000, 91(1-4): 199-203.
- [3] WANG Y, CHENG Q, MENG L, et al. Clinical application of SNP array analysis in first-trimester pregnancy loss: a prospective study[J]. *Clin Genet*, 2017, 91(6): 849-858.
- [4] KORTEWEG FJ, BOUMAN K, ERWICH JJ, et al. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(4): 865-874.
- [5] 赵燕, 曹鲁泉, 刘真真, 等. 245 例自然流产组织染色体异常分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 5:331-335.
- [6] LI D Z, ZHEN L, PAN M, et al. Non-invasive prenatal testing: impact on invasive prenatal diagnosis at a mainland Chinese tertiary medical center[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(21): 3539-3541.
- [7] PAPAVALASSILOU P, CHARALSAWADI C, RAFFERTY K, et al. Mosaicism for trisomy 21: a review[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(1): 26-39.
- [8] DEVLIN L, MORRISON PJ. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome[J]. *Ulster Med J*, 2004, 73(1): 4-12.
- [9] HULTEN MA, JONASSON J, IWARSSON E, et al. Trisomy 21 mosaicism: we may all have a touch of Down syndrome[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2013, 139(3): 189-192.
- [10] SHIN M, SIFFEL C, CORREA A. Survival of children with mosaic Down syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(3): 800-801.
- [11] PAPAVALASSILOU P, YORK TP, GURSOY N, et al. The phenotype of persons having mosaicism for trisomy 21/Down syndrome reflects the percentage of trisomic cells present in different tissues[J]. *Am J Med Genet A*, 2009, 149A(4): 573-583.
- [12] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004.
- [13] 马丽爽, 罗艳, 戎立敏, 等. 919 例胎儿颈后皮肤皱褶增厚与染色体异常的相关性[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 9: 874-876.
- [14] 胡莎, 宋清芸, 刘洪倩, 等. 胎儿颈部透明层增厚在早孕期筛查染色体核型异常中的价值[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2017(4): 626-627.
- [15] 吴斯瑶, 陈秋妍, 谢润桂, 等. 21-三体综合征胎儿产前超声诊断价值(附 152 例分析)[J]. *医学影像学杂志*, 2018(3): 459-463.
- [16] BORNSTEIN E, LENCHNER E, DONNENFELD A, et al. Comparison of modes of ascertainment for mosaic vs complete trisomy 21[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(4): 440-441.

- [17] SUTHERLAND GR, GARDNER RJM. Chromosome abnormalities and genetic counseling [M]. Fifth Edition. New York: Oxford University Press, 2014:577.
- [18] WALLERSTEIN R, YU MT, NEU RL, et al. Common trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes involving chromosomes 13, 18, 20 and 21: karyotype-phenotype correlations[J]. *Prenat Diagn*, 2000, 20(2): 103-122.
- [19] DEWALD G, STALLARD R, AL SA, et al. A multicenter investigation with interphase fluorescence in situ hybridization using X- and Y-chromosome probes[J]. *Am J Med Genet*, 1998, 76(4): 318-326.
- [20] DONAGHUE C, MANN K, DOCHERTY Z, et al. Detection of mosaicism for primary trisomies in prenatal samples by QF-PCR and karyotype analysis [J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25(1): 65-72.
- [21] CONLIN LK, THIEL BD, BONNEMANN CG, et al. Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(7): 1263-1275.
- [22] COPPEDE F. Risk factors for Down syndrome [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(12): 2917-2929.
- [23] SACHS ES, JAHODA MG, LOS FJ, et al. Trisomy 21 mosaicism in gonads with unexpectedly high recurrence risks [J]. *Am J Med Genet Suppl*, 1990, 7: 7186-188.
- [24] JAMES RS, ELLIS K, PETTAY D, et al. Cytogenetic and molecular study of four couples with multiple trisomy 21 pregnancies[J]. *Eur J Hum Genet*, 1998, 6(3): 207-212.
- [25] DELHANTY JD. Inherited aneuploidy: germline mosaicism [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2011, 133(2-4): 136-140.
- [26] CHEN H. Atlas of genetic diagnosis and counseling [M]. Totowa, N. J. : Humana Press, 2006.
- [27] YOUNG ID, EBRARY I. Introduction to risk calculation in genetic counseling [M]. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2007:241.
- [28] YAMAZAWA K, OGATA T, FERGUSON-SMITH AC. Uniparental disomy and human disease: an overview[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010, 154C(3): 329-334.
- [29] JOSHI RS, GARG P, ZAITLEN N, et al. DNA methylation profiling of uniparental disomy subjects provides a map of parental epigenetic bias in the human genome[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(3): 555-566.
- [30] LIEHR T. Uniparental disomy (UPD) in clinical genetics. a guide for clinicians and patients[M]. Berlin: Springer, 2014.
- [31] BLOUIN JL, AVRAMOPOULOS D, PANGALOS C, et al. Normal phenotype with paternal uniparental isodisomy for chromosome 21[J]. *Am J Hum Genet*, 1993, 53(5): 1074-1078.
- [32] BRUYERE H, RUPPS R, KUCHINKA BD, et al. Recurrent trisomy 21 in a couple with a child presenting trisomy 21 mosaicism and maternal uniparental disomy for chromosome 21 in the euploid cell line[J]. *Am J Med Genet*, 2000, 94(1): 35-41.
- [33] PAN M, LI F T, LI Y, et al. Discordant results between fetal karyotyping and non-invasive prenatal testing by maternal plasma sequencing in a case of uniparental disomy 21 due to trisomic rescue[J]. *Prenat Diagn*, 2013, 33(6): 598-601.
- [34] VAN OPSTAL D, DIDERICH K, JOOSTEN M, et al. Unexpected finding of uniparental disomy mosaicism in term placentas: Is it a common feature in trisomic placentas? [J]. *Prenat Diagn*, 2018, 38(12): 911-919.
- [35] ROBINSON WP, BERNASCONI F, BASARAN S, et al. A somatic origin of homologous Robertsonian translocations and isochromosomes[J]. *Am J Hum Genet*, 1994, 54(2): 290-302.
- [36] ROGAN PK, SABOL DW, PUNNETT HH. Maternal uniparental disomy of chromosome 21 in a normal child[J]. *Am J Med Genet*, 1999, 83(1): 69-71.
- [37] YAUY K, DE LEEUW N, YNTEMA HG, et al. Accurate detection of clinically relevant uniparental disomy from exome sequencing data[J]. *Genet Med*, 2020, 22(4):803-808.

(收稿日期:2020-08-20)

编辑:熊诗诣