

# 14号染色体三体、嵌合体及单亲二体的临床特征及产前诊断

林晓莹<sup>3#</sup> 崔慧敏<sup>2#</sup> 梁意<sup>1#</sup> 李荣<sup>3</sup> 熊小龙<sup>4</sup> 孔舒<sup>1</sup> 丘文君<sup>1</sup>  
潘倩莹<sup>1</sup> 黄呈<sup>3</sup> 魏佳雪<sup>3\*</sup> 顾莹<sup>2\*</sup> 刘维强<sup>1\*</sup>

(1. 广州医科大学附属第三医院 妇产科研究所实验部, 广东 广州 510150; 2. 连云港市妇幼保健院 医学遗传与产前诊断科, 江苏 连云港 222000; 3. 广东省第二人民医院 产前诊断中心, 广东 广州 510317; 4. 浙江博圣生物技术股份有限公司技术保障中心, 浙江 杭州 310012)

**【摘要】** 14号染色体属于D组中等大小的带随体的近端着丝粒染色体,常可由于减数分裂和细胞分裂后期的染色体不分离导致三体现象。完全型的14号染色体三体可导致胚胎停育或自发流产;嵌合型14号染色体三体则是一种较罕见的染色体异常,可在活产儿中存在,表型存在很大的差异;14号染色体单亲二体还可导致表观遗传疾病,产前诊断对这些疾病的早期诊断、早期预防和治疗有重要意义。本综述汇总既往的文献报道,对14号染色体三体的产生机制、发生率,嵌合型14号染色体三体、母源性及父源性14号染色体单亲二体的临床表型、相关治疗、预后及再发风险等进行总结,以期对14号染色体产前遗传学诊断及遗传咨询提供帮助。

**【关键词】** 14号染色体; 三体; 嵌合; 单亲二体

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

14号染色体属于D组中等大小的带随体的近端着丝粒染色体,全长共107 349 540个碱基,包含2183个基因,其中OMIM基因530个,涉及相关疾病的OMIM基因135个(<https://www.genetech/>)。除14-三体综合征外,在细胞遗传学层面与14号染色体相关的疾病主要有环状14号染色体综合征(OMIM # 616606)、14q11-q22微缺失综合征(OMIM # 613457)、14q32微重复/微缺失综合征(OMIM # 616604, # 618147)等。14号染色体上还存在着明确致病的印记基因,可以导致Temple综合征(OMIM # 616222)或Kagami-Ogata综合征(OMIM # 608149)。本综述将对完全型14号染色体三体、嵌合型14号染色体三体、14号染色体单亲

二体的产生机制、发生率、常见临床特征、治疗、预后及再发风险等进行汇总,以期对相关疾病的产前遗传学诊断及遗传咨询提供帮助。

## 1 14号染色体三体及嵌合体

1.1 完全型14号染色体三体(trisomy14, T14)产生机制及发生频率 完全型14号染色体三体指所有有核细胞均含有3条14号染色体,其形成机制主要有以下几点:①亲本配子减数分裂过程中染色体不分离导致,其中72%是由于卵子减数分裂错误(减数分裂I和II期不分离各占一半),20%是由于精子减数分裂错误(减数分裂II期不分离),8%是由于合子期有丝分裂错误<sup>[1]</sup>;②亲本为14号染色体与D组、G组染色体形成的罗氏易位携带者;③亲本存在生殖腺T14的嵌合体。完全型T14通常是致死性的,会导致胚胎停育或自发流产,其在由染色体非整倍体原因导致的自发性流产所占的比例近1.75%<sup>[2]</sup>。

doi: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.04.002

基金项目:广东省自然科学基金(2019A1515011302);连云港市科技社发项目(SH1603)

# 共同第一作者

\* 通信作者:魏佳雪, E-mail: weijiaxue@hotmail.com; 顾莹, E-mail: 748943042@qq.com; 刘维强, E-mail: liuweiqiang@gzhmu.edu.cn

1.2 嵌合型 T14 产生机制及发生频率 嵌合型 T14 是指有些细胞是正常二倍体细胞,另一些则是 14-三体细胞。嵌合型 T14 通常是由于合子有丝分裂期错误导致部分细胞形成三体,而另一部分细胞维持正常二倍体,从而形成嵌合;也可能始于因减数分裂错误而形成的三体细胞,随后部分发生三体自救,将多余的一条染色体丢弃而产生了正常细胞系,从而形成正常二倍体细胞和三体细胞的嵌合。在细胞发生三体自救的过程中可能形成 14 号染色体单亲二体(uniparental disomy,UPD)现象。目前文献报道的嵌合型 T14 超过 30 例<sup>[3]</sup>。涉及嵌合型 T14 的还包括 14 号染色体的额外小标记染色体(small supernumerary marker chromosomes, sSMC)嵌合<sup>[4]</sup>、14 号染色体长臂三体(14q-三体)嵌合<sup>[5]</sup>等。目前 sSMC 网站(<http://ssmc-tl.com/>)共收录了近 200 例 14 号 sSMC,14q-三体嵌合的病例报道也有超过 50 例<sup>[5]</sup>。

对 3 家单位的近 2 万例产前及流产组织标本的数据统计发现,完全型 T14 占流产组织遗传学异常中的比例为 2.60%,嵌合型 T14 占羊水染色体异常的 0.10%(表 1)。

表 1 19 745 例产前及流产组织标本中 14 三体及嵌合三体的检出率\*(例)

异常类别	羊水检测 例数	产前绒毛 检测例数	流产绒毛/ 组织检测例数
14 染色体三体	0	0	41
14 染色体嵌合三体	1	0	0
总异常结果数	997	149	1576
总检测标本数	14 652	1296	3797

注:\*数据由广州医科大学附属第三医院、江苏省连云港市妇幼保健院、广东省第二人民医院三家单位提供

### 1.3 临床特征

1.3.1 完全型 T14 的临床特征 完全型 T14 可引起人体多个系统的先天异常,是致死性的染色体疾病,胎儿多在孕早期发生自然流产或胎死宫内。

1.3.2 嵌合型 T14 在活产儿中的临床特征 嵌合型 T14 可在活产儿中发现且表型存在非常大的差异,对其临床特征的了解有助于产前诊断及遗传咨询的顺利进行。

新生儿嵌合型 T14 可表现为颅面部畸形、智力低下、神经运动迟缓、癫痫、小头畸形、低耳位、耳廓

异常、眼距过低或过远、睑裂向下倾斜、尿道下裂、肾缺如、脐膨出、脊柱侧弯、胸腔积液等。最常见的临床特征主要有喂养困难(90.3%)、先天性心脏病(74.2%),精神运动发育迟缓(71.0%)、特殊面容(小头畸形、短颈、前倾鼻孔、宽鼻、唇裂或腭裂、前额突出、低位耳、高弓腭等)(25.8%~74.2%)、身体不对称(54.8%)、皮肤色素沉着(54.8%)、泌尿系统发育异常(38.7%)、胎儿生长受限(fetal growth restriction,FGR)(35.5%)、癫痫(16.1%)等<sup>[6]</sup>。有些临床表现较少见,如膈疝、脐膨出和严重的脊柱侧凸<sup>[7]</sup>。在受累男性中分别有 67%和 78%为小阴茎和隐睾症,而在受累女性中有大阴蒂、阴唇肿胀和未融合会阴的报道。在先天性心脏缺陷中最常见为法洛四联症和房间隔缺损(atrial septal defect,ASD),其他心脏缺陷包括室间隔缺损(ventricular septal defect,VSD)、肺动脉狭窄、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA)和肺动脉高压<sup>[8]</sup>。同时,Erika 等<sup>[8]</sup>认为尽管目前大多文献已报告嵌合型 T14 是明确的临床表现,但大部分临床表现不是特征性的,与其他染色体嵌合综合征有相同的症状表现,因此他们认为嵌合型 T14 是“一般性染色体嵌合综合征”,而不是特定的“14 号染色体三体嵌合综合征”。

1.3.3 嵌合型 T14 在产前胎儿中的临床特征 嵌合型 T14 在胎儿期也可观察到相关表型。在早孕期可有颈后透明层增厚、前额突出、眼距增宽、小下颌、颅后窝增宽、心脏结构异常、足内翻等超声表现。在中孕期可表现出限制性 FGR、羊水过多或过少、腭裂、高拱形腭、小头畸形、心包积液、心脏畸形、脐膨出、握拳、并趾等问题<sup>[7]</sup>。

在已报道的产前病例中,嵌合型 T14 多在羊水<sup>[9]</sup>和绒毛<sup>[10,11]</sup>中被检测到,较少见脐带血中检测到嵌合 T14 的报道。当绒毛中检测到 T14 时需考虑胎盘限制性嵌合可能。此外,在报道文献中,受累女性的比例要高于男性<sup>[8,9,12]</sup>。在对 10 例嵌合型 T14 的产前病例的汇总分析显示,有 3 例存在胎儿期超声异常,包括脑积水,面部畸形,大脑和心脏异常,肢体畸形和小头畸形等。另外 1 例羊水细胞嵌合 T14 高达 60%的病例在孕 19 周时超声并未发现

明显问题,孕妇选择终止妊娠后尸检发现胎儿具有中度小下颌和轻度的发育迟缓<sup>[9]</sup>。

1.4 T14 细胞分布、嵌合比例与表型异常严重程度的关系 嵌合体病例的临床表现严重程度往往取决于三体细胞系的组织分布与嵌合比例。有报道报告了23例嵌合型T14患者,他们的外周血与皮肤成纤维细胞的嵌合比例不一致,有的患者外周血嵌合比例为70%而皮肤成纤维细胞嵌合比例仅为0.5%,有的患者外周血嵌合比例为6%而皮肤成纤维细胞嵌合比例为16%,但他们临床表型严重程度并未显示与嵌合比例有明显相关性<sup>[8, 13]</sup>。即使外周血淋巴细胞嵌合比例低至1%,患者仍有产前和产后发育迟缓,新生儿肌张力低下,进食困难,智力障碍,躯干肥胖,手脚小,身材矮小和面部轻度畸形等临床症状,且表现出较严重的智力障碍<sup>[14]</sup>。因此T14的不同组织分布及嵌合比例与临床表型严重程度目前没有直接的证据证明其相关性<sup>[9]</sup>。

1.5 14号染色体小额外染色体嵌合 目前sSMC网站共收录了近200例14号染色体小额外染色体,包括嵌合体56例。其中在有明确临床表现的11例嵌合体病例来看,该类患者常见的症状有颅面畸形,智力发育迟缓和多发的器官发育异常<sup>[15-18]</sup>。

由sSMC网站数据可见,所收录14号染色体小额外染色体嵌合体的嵌合比例为10%~95%不等,但其疾病的严重程度与嵌合比例高低也没有明显的相关性。比如,同是嵌合比例达到约90%的患者,有的活到了8岁,表现为发育迟缓、中度智力低下、低张力、语言发育迟缓,也有的在妊娠期流产或者在5个月龄夭折。还有报道嵌合比例为10%的患者中,其临床表现为身材矮小、小头畸形、鼻翼发育不全、中脸发育不全、唇腭裂、畸形足和出现学习困难等。

1.6 治疗和预后 对嵌合型T14患者的干预主要还是对症处理,包括外科手术和发育迟缓的支持治疗等。对存在先天性心脏缺陷的婴儿,可以通过手术或其他治疗来减轻症状和纠正心脏畸形。对存在呼吸道感染的婴儿应及早进行积极的治疗。

无论是嵌合型T14还是14号sSMC嵌合,其存活年限各不相同,可在妊娠期流产,有报道出生后

5天夭折,也有存活至成人的文献报道<sup>[19]</sup>。在对10例嵌合型T14的产前病例妊娠结局统计显示<sup>[9]</sup>,3例正常出生,5例选择了终止妊娠,1例出生后5天夭折,1例胎死宫内。在正常出生的3例T14羊水标本中,嵌合比例分别为10%,14.6%和28.6%,外周血没有发现嵌合。然而,也有1例嵌合比例仅9%的病例却显示多系统的异常,在出生后5天就夭折了。20世纪90年代的一项研究对已报道的15例嵌合型T14患者进行了追踪随访,除5名患儿在婴幼儿时期分别因充血性心力衰竭、先天性心脏病、肺出血及治疗呼吸窘迫的气管切开术后和室间隔修补术后死亡,三分之二(10/15)的患者可存活至婴幼儿期后,尽管存在中度的生长发育迟滞,这些存活下来的患者相对来说并没有出现非常严重的问题<sup>[12]</sup>。

1.7 再发风险评估 T14的再发风险与孕妇年龄、夫妇是否存在生殖腺低比例T14嵌合、夫妇是否涉及14号染色体的平衡易位或罗伯逊易位携带者及是否存在导致减数分裂错误的风险因素相关。Warburton等<sup>[20]</sup>收集大量临床资料证实,三体综合征流产史阳性者再发风险比同龄正常人群明显升高,可达2.5倍。如果夫妻之一为生殖腺低比例T14嵌合,子代发生T14的风险与生殖腺T14细胞的嵌合比例相关。如果夫妻之一为涉及14号染色体的罗伯逊易位携带者,理论上非同源罗氏易位可产生6种配子:1种正常配子,1种平衡易位配子,其余均为不平衡配子。而在临床实践中,自然怀孕的罗氏易位患者与正常人婚配,仍会有30%以上的机会生1个健康的孩子。

## 2 14号染色体单亲二体UPD(14)

2.1 父源性和母源性14号染色体单亲二体及其所涉及疾病 14号染色体上存在明确的印记区域,主要分布在14q32区域1Mb大小的片段上<sup>[21]</sup>。目前Geneimprint网站(<http://www.geneimprint.com/site/genes-by-species>)在14号染色体上共收录有10个印记基因,其中7个为已明确的印记基因(Imprinted, 2个为父源性表达,分别是DLK1和RTL1, 5个为母源性表达,分别是SMOC1, MEG3, SNORD114-1, MEG8和SNORD113-1), 2个基因

很可能有印记功能(Predicted),1个基因(*DIO3*)是否为印记基因需要进一步明确<sup>[22]</sup>。父源性14号染色体单亲二体[UPD(14)pat]和母源性14号染色体单亲二体[UPD(14)mat]因印记基因的表达紊乱引发不同的表型,分别导致Kagami-Ogata综合征(OMIM#608149)和Temple综合征(OMIM#616222)。

2.2 UPD14的产生机制及对个体产生的影响 截止2020年6月1日,UPD网站(<http://upd-tl.com/>)共收录了148例UPD(14)病例报道。

产生UPD14的机制主要包含三体自救(trisomy rescue)、单体自救(monosomy rescue)和涉及14号染色体的罗氏易位等<sup>[23]</sup>。

三体自救过程的不完全亦可产生14-三体嵌合,嵌合型14-三体比例可达49%,也可以低至1%,且不同的组织中14-三体嵌合的比例也不相同<sup>[3, 14, 24, 25]</sup>。因此产前遗传诊断发现14号染色体低比例嵌合三体,应该考虑是否有UPD14风险<sup>[26]</sup>。

2.3 UPD14导致疾病的临床特征 UPD(14)pat主要引起Kagami-Ogata综合征,占其致病因素的60%~70%,母源14q32的微缺失、*MEG3*基因的高度甲基化以及印记中心的突变也可导致Kagami-Ogata综合征<sup>[21, 27, 28]</sup>。UPD(14)mat占Temple综合征发病原因的70%~95%,父源14q32的微缺失和父源印记基因的高度甲基化及以印记中心的突变分别占Temple综合征病因的10%、12%和2%左右<sup>[21, 29]</sup>。

2.3.1 UPD14的产前临床表现 Kagami等<sup>[28]</sup>对34例患者研究发现,Kagami-Ogata综合征患者产前多合并羊水过多,40%的胎儿在孕25周时存在胸廓和腹部的异常,1/3伴出生后发育迟滞。超过9成的患儿表现出相似的面部特征,如塌鼻梁,丰满的脸颊,突出的人中,小颌畸形和短蹠颈。绝大多数患儿有狭窄的钟形胸廓,1/3患儿可有脐膨出,2/3患儿腹直肌分离。Kagami-Ogata综合征患者还可表现出胎儿宫内过度生长或超重,心肌疾病、骨骼系统异常,胎盘肿大等<sup>[30, 31]</sup>。另外,Tsukishiro等<sup>[32]</sup>在81例自发流产而核型正常的标本中,发现有1例存在UPD(14)pat,推测由于UPD(14)pat引发的表型相对严重,可能是自发流产的原因之一。

70%以上的Temple综合征患者胎儿期可观察的表型主要是胎盘发育不全及FGR<sup>[33]</sup>。

2.3.2 UPD14在出生后患儿中的临床表现 Kagami-Ogata综合征表型要比Temple综合征严重得多,常表现为骨骼异常、关节挛缩、颅面部畸形、发育落后、精神发育迟滞等。通过影像学还可观察到狭窄的钟形胸廓合并前肋骨尾弓、后肋骨颅弓、髌骨外翻但不伴长骨缩短或发育不良。Kagami-Ogata综合征患者大多伴有发育迟缓和智力落后(平均智商55分,范围29~70分),总体运动能力落后。另外,喂养困难、吞咽能力差也在患儿中常见(20/21),5例合并心脏疾病(5/22),3例患儿中还发现了肝母细胞癌<sup>[28]</sup>。

Temple综合征患儿主要表型为出生时低体重、肌张力低下、运动功能落后、早期喂养困难、青春期提早、青春期后的躯干型肥胖、说话鼻音、成年身高显著偏低。面部特征包括前额宽阔、鼻子短、鼻尖较宽、大多数患者的手和脚较小<sup>[29]</sup>,脑积水和脊柱侧弯也常见,其表型易与PWS综合征和Turner综合征混淆,需注意区别。大多数患儿颅面部特征与Silver-Russell综合征有相似之处,如婴儿期头颅大(12/21)、前额突出(13/22),但这种表型会随着年龄增大而变得不太明显。牙齿不规则(6/17)、三角形脸(4/20)、耳朵异常(3/20)、复发性中耳炎(4/23)。出生后发育迟缓(21/23),出生时和出生后的体重、身长均小于正常同龄儿2个标准差。70%存在性早熟(7/10),大多数患儿存在运动发育落后。18.2%(2/11)左右的患儿智力落后(小于70分),肌张力减低合并吞咽能力差(16/23),小手小足(20/23),喂养困难(15/22),也有一些可发生2型糖尿病(1/19)、高胆固醇血症(2/18)<sup>[33]</sup>等。

2.3.3 UPD14纯合区域内基因变异导致的疾病 UPD(14)所包含的纯合区域(region of homozygosity, ROH)内基因纯合变异可导致隐性遗传疾病,如*TGM1*、*SERPINA1*、*POMT2*、*SLC7A7*等基因的纯合突变进而引发1型先天性鱼鳞癣<sup>[34]</sup>、 $\alpha$ 1型抗胰蛋白酶缺乏症<sup>[35]</sup>、肢带型肌营养不良症<sup>[36]</sup>、赖氨酸尿蛋白不耐受症<sup>[37]</sup>等常染色体隐性遗传疾病。对14号染色体的研究表明,14号染色体上共有常

染色体隐性遗传疾病相关的基因 79 个。因此,对 UPD 可能导致的 AR 基因突变也要关注,特别是产前超声提示胎儿表型与该病表型相符时,可建议进行全外显子测序。

2.4 治疗与预后 UPD(14)pat 的预后较 UPD(14)mat 差,死亡率为 30%左右。大部分患儿出生后或婴儿期死亡是由于呼吸系统问题所导致<sup>[38, 39]</sup>。对 Kagami-Ogata 综合征主要还是对症处理,包括机械通气、气管切开术、胃管喂食、脐膨出的外科手术和发育迟缓的支持治疗等<sup>[31]</sup>。Ogata 等<sup>[31]</sup>观察了 34 名 Kagami-Ogata 综合征患者,其中 32 名需要做机械通气,平均 1 个月后 22 名患者不再需要。1/3 的患者接受了气管切开术,几乎所有的患者都需要胃管喂食,平均持续时间 7 个半月左右。发育落后、总体运动能力落后常见(发育/智商平均 55 分,12 个月左右才能独坐,25.5 个月左右才能独立行走)。尽管存在发育落后,Kagami-Ogata 综合征患者都能独立上学及料理他们的日常生活。对 Kagami-Ogata 综合征患者,如果能顺利度过机械通气、气管切开术、胃管喂食阶段,预后相对较好。大于 4 岁后的患者死亡报道暂未见<sup>[28]</sup>。Ogata 等<sup>[31]</sup>对患者的观察发现。定期开展  $\alpha$  甲胎蛋白的血清学筛选和腹部的超声检测有助于早期发现肝母细胞癌。

针对 Temple 综合征的长期预后目前并不很明确,尽管半数以上病例存在躯干型肥胖以及少数病例有 2 型早发型糖尿病,也有因为合并肾功能不全及嵌顿性腹股沟斜疝在出生后 1 年内死亡的报道。对 Temple 综合征的治疗,主要是针对矮小采用生长激素治疗。考虑到大多数患者有性早熟现象,除了生长激素外也可以合并促性腺激素释放激素类似物治疗<sup>[21]</sup>。Brightman 等<sup>[40]</sup>对 Temple 综合征患者使用生长激素,平均剂量为每天每公斤 0.042mg,一年后患者平均身高从-2.52 个标准差增长到-1.41 个标准差。对合并的高血糖症可以口服降糖药,对癫痫使用促肾上腺皮质激素和氧异安定治疗<sup>[29]</sup>等。

2.5 再发风险评估 先前的研究表明 UPD 的发生率大约为 1/3500~1/5000,Nakka 等<sup>[41]</sup>对 214 915 个家系研究后发现,UPD 的发生率在活产儿中为 1/2000。对 UPD 的再发风险,Moradkhani 等<sup>[42]</sup>发现夫妻如果有涉及 14 号染色体的罗氏易位,他们的胎儿形成 UPD14 的风险为 0.06%。

#### 参考文献

[1] HASSOLD T, HALL H, HUNT P. The origin of human

aneuploidy: where we have been, where we are going[J]. Hum Mol Genet, 2007, 16 Spec No. 2:R203-208.

- [2] 雷彩霞,张月萍,伍俊萍,等. 1437 例早孕期自然流产胚胎核型分析[J]. 生殖与避孕,2014,34:328-333.
- [3] USHIJIMA K, YATSUGA S, MATSUMOTO T, et al. A severely short-statured girl with 47,XX, +14/46,XX,upd(14)mat, mosaicism[J]. J Hum Genet, 2018, 63(3):377-381.
- [4] LIEHR T, CLAUSSEN U, STARKE H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans[J]. Cytogenet Genome Res, 2004, 107: 55-67.
- [5] BREGAND-WHITE J, SALLER DN, CLEMENS M, et al. Genotype-phenotype correlation and pregnancy outcomes of partial trisomy 14q: A systematic review[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(9):2365-2371.
- [6] HUR YJ, HWANG T. Complete trisomy 14 mosaicism: first live-born case in Korea[J]. Korean J Pediatr, 2012, 55(10): 393-396.
- [7] EVENTOV-FRIEDMAN S, FRUMKIN A, BAR-OZ B, et al. Mosaic trisomy 14 in a newborn with multiple malformations: when chromosomal microarray is a clue to diagnosis [J]. Isr Med Assoc J, 2015, 17(7):459-460.
- [8] VON SNEIDERN E, LACASSIE Y. Is trisomy 14 mosaic a clinically recognizable syndrome? -case report and review [J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A(12):1609-1613.
- [9] CHEN CP, WANG KG, KO TM, et al. Mosaic trisomy 14 at amniocentesis: prenatal diagnosis and literature review[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2013, 52(3):446-449.
- [10] RALPH A, SCOTT F, TIERNAN C, et al. Maternal uniparental isodisomy for chromosome 14 detected prenatally[J]. Prenat Diagn, 1999, 19(7):681-684.
- [11] SANLAVILLE D, AUBRY MC, DUMEZ Y, et al. Maternal uniparental heterodisomy of chromosome 14: chromosomal mechanism and clinical follow up[J]. J Med Genet, 2000, 37(7):525-528.
- [12] FUJIMOTO A, ALLANSON J, CROWE CA, et al. Natural history of mosaic trisomy 14 syndrome[J]. Am J Med Genet, 1992, 44(2):189-196.
- [13] SHINAWI M, SHAO L, JENG LJ, et al. Low-level mosaicism of trisomy 14: phenotypic and molecular characterization [J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A(11):1395-1405.
- [14] ZHANG S, QIN H, WANG J, et al. Maternal uniparental disomy 14 and mosaic trisomy 14 in a Chinese boy with moderate to severe intellectual disability [J]. Mol Cytogenet, 2016, 9(1):66.
- [15] Tzoufi M, Kanioglou C, Dasoula A, et al. Mosaic trisomy r (14) associated with epilepsy and mental retardation[J]. J Child Neurol, 2007, 22(7):869-873.
- [16] DANIEL A, MALAFIEJ P. A series of supernumerary small ring marker autosomes identified by FISH with chromosome probe arrays and literature review excluding chromosome 15 [J]. Am J Med Genet A, 2003, 117A(3):212-222.

- [17] EGGERMANN T, GAMERDINGER U, BOSSE K, et al. Mosaic tetrasomy 14pter-q13 due to a supernumerary isodicentric derivative of proximal chromosome 14q[J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 134(3):305-308.
- [18] BRECEVIC L, MICHEL S, STARKE H, et al. Multicolor FISH used for the characterization of small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in commercially available immortalized cell lines[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 114(3-4):319-324.
- [19] FAGERBERG CR, ERIKSEN FB, THORMANN J, et al. Trisomy 14 mosaicism: clinical and cytogenetic findings in an adult[J]. *Clin Dysmorphol*, 2012, 21(1):45-47.
- [20] WARBURTON D, DALLAIRE L, THANGAVELU M, et al. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(3):376-385.
- [21] HOFFMANN K, HELLER R. Uniparental disomies 7 and 14[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(1):77-100.
- [22] MARTINEZ ME, COX DF, YOUTH BP, et al. Genomic imprinting of DIO3, a candidate gene for the syndrome associated with human uniparental disomy of chromosome 14[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(11):1617-1621.
- [23] DEL GAUDIO D, SHINAWI M, ASTBURY C, et al. Diagnostic testing for uniparental disomy: a points to consider statement from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. *Genet Med*, 2020, 22(7):1133-1141.
- [24] BALBEUR S, GRISART B, PARMENTIER B, et al. Trisomy rescue mechanism: the case of concomitant mosaic trisomy 14 and maternal uniparental disomy 14 in a 15-year-old girl[J]. *Clin Case Rep*, 2016, 4(3):265-271.
- [25] Liu W, Zhang R, Wei J, et al. Rapid diagnosis of imprinting disorders involving copy number variation and uniparental disomy using genome-wide SNP microarrays[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2015, 146(1):9-18.
- [26] MATTES J, WHITEHEAD B, LIEHR T, et al. Paternal uniparental isodisomy for chromosome 14 with mosaicism for a supernumerary marker chromosome 14[J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(18):2165-2171.
- [27] KAGAMI M, KATO F, MATSUBARA K, et al. Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(9):928-932.
- [28] KAGAMI M, KUROSAWA K, MIYAZAKI O, et al. Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome)[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(11):1488-1498.
- [29] IOANNIDES Y, LOKULO-SODIPE K, MACKAY DJ, et al. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases[J]. *J Med Genet*, 2014, 51(8):495-501.
- [30] KAGAMI M, YAMAZAWA K, MATSUBARA K, et al. Placentomegaly in paternal uniparental disomy for human chromosome 14[J]. *Placenta*, 2008, 29:760-761.
- [31] OGATA T, KAGAMI M. Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region[J]. *J Hum Genet*, 2016, 61(2):87-94.
- [32] TSUKISHIRO S, LI QY, TANEMURA M, et al. Paternal uniparental disomy of chromosome 14 and unique exchange of chromosome 7 in cases of spontaneous abortion[J]. *J Hum Genet*, 2005, 50(3):112-117.
- [33] KAGAMI M, NAGASAKI K, KOSAKI R, et al. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients[J]. *Genet Med*, 2017, 19(12):1356-1366.
- [34] PAPPENHAUSEN P, SCHWARTZ S, RISHEG H, et al. UPD detection using homozygosity profiling with a SNP genotyping microarray[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(4):757-768.
- [35] LAVERDURE N, DABADIE A, ALEX-CORDIER MP, et al. Maternal uniparental disomy 14 revealed by alpha 1 antitrypsin deficiency[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(5):604-606.
- [36] BRUN BN, WILLER T, DARBRO BW, et al. Uniparental disomy unveils a novel recessive mutation in POMT2[J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(7):592-596.
- [37] KANG E, KIM T, OH A, et al. Lysinuric protein intolerance with homozygous SLC7A7 mutation caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 14[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(11):1137-1140.
- [38] SARGAR KM, HERMAN TE, SIEGEL MJ. Paternal uniparental disomy of chromosome 14[J]. *J Perinatol*, 2014, 34(9):723-725.
- [39] WATANABE T, GO H, KAGAMI M, et al. Prenatal findings and epimutations for paternal uniparental disomy for chromosome 14 syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(7):1133-1136.
- [40] BRIGHTMAN DS, LOKULO-SODIPE O, SEARLE BA, et al. Growth hormone improves short-term growth in patients with Temple syndrome[J]. *Horm Res Paediatr*, 2018, 90(6):407-413.
- [41] NAKKA P, PATTILLO SMITH S, O'DONNELL-LURIA AH, et al. Characterization of prevalence and health consequences of uniparental disomy in four million individuals from the general population[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(5):921-932.
- [42] MORADKHANI K, CUISSET L, BOISSEAU P, et al. Risk estimation of uniparental disomy of chromosome 14 or 15 in a fetus with a parent carrying a non-homologous Robertsonian translocation. Should we still perform prenatal diagnosis?[J]. *Prenat Diagn*, 2019, 39(11):986-992.

(收稿日期:2020-06-30)

编辑:熊诗诣