

10 号染色体三体、嵌合及单亲二体的遗传学诊断及临床特征

郭婧^{1*} 徐晓园^{2#} 满丹丹^{3#}

(1. 中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080; 2. 汕头大学医学院附属第一医院, 广东 汕头 515041; 3. 湘潭市妇幼保健院, 湖南 湘潭 411104)

【摘要】 10 号染色体是中等大小的亚中着丝粒染色体。10 号染色体三体大多会导致胚胎停育或自然流产, 也可见于急性髓系白血病。嵌合型 10 号染色体三体是一种罕见的常染色体异常, 其预后与嵌合类型有关。10 号染色体单亲二体目前未见导致表观遗传疾病的报道, 但存在因 10 号染色体单亲二体导致常染色体隐性遗传病的报道。本综述汇总既往国内外文献以及部分单位的实验室数据, 从 10 号染色体三体、嵌合型 10 号染色体三体、10 号染色体单亲二体(uniparental disomy, UPD)的临床特征、发生率、发生机制、治疗、预后以及再发风险等进行总结, 期望能给予临床医生和相关工作者帮助。

【关键词】 10 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

10 号染色体是中等大小的亚中着丝粒染色体。10 号染色体包含超过 1.33 亿个碱基对, 约 700~800 个蛋白质编码基因, 占细胞总 DNA 的 4%~4.5%^[1,2]。由于 10 号染色体三体、嵌合型 10 号染色体三体及 10 号染色体单亲二体都较为罕见, 在国内外文献中报道较少, 因此给产前诊断和遗传咨询带来了一定困难。本文主要对 10 号染色体三体、嵌合型 10 号染色体三体、10 号染色体单亲二体的临床特征、发生率、诊断、发生机制、治疗与预后以及再发风险等进行综述, 从而为产前诊断及遗传咨询提供指导和帮助。

1 10 号染色体三体及嵌合体

1.1 临床特征 迄今为止, 文献共记录 3 例完全型 10 号染色体三体产前案例, 均未能活产, 最常见的超声特征包括胎儿颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)增厚、小颌畸形、肾缺如、颜面部异常、肢体畸形、心血管异常以及孕早期严重的胎儿生长受

限(fetal growth restriction, FGR)^[3-5]。其中, NT 增厚是孕早期 10 号染色体三体的典型症状。

在产前案例中, 嵌合型 10 号染色体三体胎儿的妊娠结局与嵌合类型有关。嵌合型 10 号染色体三体通常出现在绒毛培养中, 与其他异常染色体核型比较, 绒毛培养中嵌合型 10 号染色体三体发生率极低, 大部分属于胎盘局限性嵌合(confined placental mosaicism, CPM)。在一个大型的绒毛嵌合体胎儿结局研究中, 6 例绒毛膜滋养层细胞核型结果为 10 号染色体三体嵌合, 但最终证实其中 5 例属于胎盘局限性嵌合 2 型(CPM type II), 1 例为胎盘局限性嵌合 3 型(CPM type III)^[6]。当胎盘及胎儿细胞或组织均检测出嵌合型 10 号染色体三体时, 通常会出现不良妊娠结局。Knoblauch 等^[7]报道 1 例胎盘及胎儿核型均为嵌合型 10 号染色体三体病例, 11~13 周时 B 超显示胎儿颈部多房性水囊瘤及胎儿水肿, 孕妇于孕 15 周终止妊娠, 尸检结果显示, 该胎儿生长受限, 仅相当于孕 11~12 周胎儿大小, 其他异常包括颈部巨大囊腺瘤、全身水肿、严重的小颌及后颌畸形、鼻子和前额突出、低耳位、躯干细长、肝脏发育不全和胎盘功能减退。

doi: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.01.001

* 通信作者: 郭婧, E-mail: irisguojing@outlook.com

并列第二作者

此外,文献共报道7例10号染色体三体嵌合体活产儿,包含一对活产的核型为10号染色体三体/单体X的双非整倍体嵌合女性双胞胎^[8]。10号染色体三体嵌合体活产儿的典型临床症状有:喂养困难、生长发育迟缓、发育不良、睑裂、低位耳、高腭穹、颌后缩、躯干细长、明显的足底/手掌沟、心脏异常、肾性疾 病,通常在新生儿期或婴儿期死亡^[-8-13]。个别患儿还伴有神经系统异常,Gao等^[10]在2018年报道了1例14个月的10号染色体三体嵌合女婴,荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)结果显示其外周血中有42%的中期细胞染色体核型为47,XX,+10,患儿除表现出部分上述典型特征外,还患有DandyWalker综合征。

除此之外,10号染色体三体也是在白血病细胞和肿瘤标本中可被观察到的异常染色体核型之一。

1.2 发生率 10号染色体完全三体是一种罕见的致死性染色体异常,大部分情况下将导致胚胎停育或自发流产,但10号染色体三体在孕早期自然流产原因中占比较低。Jackson-Cook等^[14]统计,10号染色体三体在孕早期自然流产原因中占比为1.9%。流产物中10号染色体三体合并其他染色体异常的情况也时有发生。王珺等^[15]统计了1317例早期流产绒毛检测结果后发现,10号染色体三体在孕早期自然流产原因中占比率约为3.79%,10号染色体三体合并其他染色体异常在孕早期自然流产原因中占比率约为1.51%。本文作者单位湘潭市妇幼保健院产前诊断中心实验室数据显示,75例早期流产物的检测结果中,仅检出1例10号染色体三体,占孕早期自然流产原因的1.33%。由于10号染色体三体嵌合在产前以及活产儿中均较为少见,目前未有文献对其在产前和新生儿中的发病率进行报道。

在急性髓系白血病中,10号染色体三体发生率为0.2%~0.5%^[16],而在急性淋巴母细胞白血病或其他癌症中则很少观察到10号染色体三体异常^[17-19]。

1.3 发生机制 10号染色体完全三体通常由减数分裂形成配子过程中发生染色体分离错误导致。

10号染色体三体嵌合的机制主要是有丝分裂过程中姐妹染色单体的不分离,由此产生包含两种

或两种以上不同核型细胞系的个体。根据有丝分裂错误发生的时期,可将嵌合分为两类。第一类是完全嵌合,由于分裂错误发生时期较早,导致胎儿和胎盘均存在嵌合细胞系;第二类是局限性嵌合,因分裂错误发生时期较晚,嵌合细胞系仅存在于胎盘或胎儿的部分或者全部细胞^[20]。此外,非整倍体合子后的三体自救也是10号染色体三体嵌合形成的机制之一。Hahnemann等^[11]曾记载1例10号染色体三体嵌合案例,患儿皮肤、跟腱、心包等组织染色体核型为不同比例的47,XY,+10/46,XY,外周血染色体核型为46,XY,经微卫星多态性标记连锁分析,三体是由母源减数分裂错误导致,二倍体为母源单亲异二体,这表明该嵌合体的形成与三体自救有关。

1.4 治疗与预后 10号染色体完全三体是致死性的,文献所记录的持续妊娠时间最长的10号染色体完全三体胎儿于孕35⁺4周时早产,胎儿宫内死亡后娩出,体重仅1020g^[5]。

在产前案例中,当在绒毛膜滋养层细胞中检测到10号染色体三体嵌合现象时,应进行羊膜腔穿刺或脐血穿刺进一步确认嵌合是否涉及胎儿本身或仅局限于胎盘,并排除单亲二体致病的可能,结合以上检测结果以及超声对胎儿预后进行综合评估。如果10号染色体三体嵌合仅限于胎盘,胎儿仍有正常活产的可能;如果10号染色体三体嵌合涉及胎儿本身,对其预后的判断较困难,需由医生结合遗传学检测结果和胎儿超声情况进行综合评估,并充分交待病情。

嵌合型10号染色体三体活产儿的预后较差,胎儿大多在宫内就表现为生长受限、低体重,结局通常为胎死宫内或出生后早夭。目前尚无标准的嵌合型10号染色体三体治疗方案,应遵循对症治疗的原则进行相应症状的治疗。

1.5 再发风险与遗传咨询 10号染色体三体以及嵌合型10号染色体三体多为新发变异,再发风险较低,但仍建议生育过患儿的夫妻进行核型检测以排除其染色体结构异常的情况。虽然发生率较低,但10号染色体三体和10号染色体三体嵌合体可导致发育迟缓、多发畸形、特殊面容、婴儿或新生儿早期

死亡等严重后果,因此,如产前超声筛查发现胎儿多发畸形,发育迟缓、颈部水囊瘤、胎儿水肿、颈项透明层增厚等异常,应怀疑是否有染色体三体的可能,并进行产前诊断。当早期绒毛膜滋养层细胞检测结果为10号染色体三体嵌合时,临床医生应告知孕妇10号染色体三体嵌合并不一定意味着胎儿异常,孕妇需配合进行羊膜腔穿刺或脐血穿刺,进一步确认嵌合类型是否为胎盘局限性嵌合,并排除单亲二体致病的可能,结合以上检测结果以及超声检查结果对胎儿进行综合评估,并定期随访。

2 10号单亲二体

2.1 临床特征 目前,单亲二倍体数据库网站(<http://upd-tl.com/>)仅收录1例无明显异常临床表型的10号染色体单亲二体病例。这一病例中,胎儿最初的绒毛膜绒毛采样直接制备结果为10号染色体三体嵌合,羊水细胞以及绒毛细胞培养结果为46,XN,最终活产一正常大小的男婴,其脐带血的微卫星多态性标记连锁分析结果显示10号染色体为母源单亲异二体,随访至8个月时,该新生儿的运动、社交以及语言发育与同龄人一致^[21]。这一案例印证了10号染色体母源单亲二体可能不会对宫内生长发育产生重要的印记效应。

Schlegel等^[22]报告了1例母源单亲二体合并10号短臂部分三体(p12.31-q11.1)案例,妊娠终止后的胎儿尸检结果显示心脏、肝脏、肾脏和肾上腺发育不全,笔者认为这些异常表型归因于10号染色体部分三体。

Al-Jasmi等^[23]报道1例母源10号染色体单亲二体导致PRF1基因纯合突变个体,继而引起吞噬性淋巴组织细胞增多症;Nogueira等^[24]报道1例母源10号染色体单亲二体导致TWNK基因纯合突变个体,引起线粒体DNA耗竭综合征。在以上2个案例中,患儿除表现出基因对应的疾病症状外,生长发育基本正常。但2016年Li等^[25]报道1例母源10号染色体单亲二体案例,先证者表现出双侧耳聋、双眼失明、生长发育迟缓和白斑等多系统异常,全外显子组测序检测到11个候选基因具有纯合变异,其中HPS1基因纯合变异可解释该患者的眼部

和皮肤症状,NR2E3基因纯合变异可能加剧了她的眼部症状,MOY1A基因可能与耳聋相关,而其他候选基因的功能仍有待探索。

2.2 发生率 目前尚未有文献对10号单亲二体在产前和新生儿中的发病率进行报道。

2.3 发生机制 10号染色体的产生机制与减数分裂或受精后早期的有丝分裂错误产生的单体复制、配子互补、三体自救等相关^[26]。10号染色体单亲二体主要致病机制是由于其单亲同二体导致的常染色体隐性遗传基因纯合突变^[27]。

目前,尚不清楚10号染色体上是否包含明确的印记区域,而且印记基因数据库网站Geneimprint(<http://www.geneimprint.com/site/genes-by-species>)仅收录1个已明确的印记基因:INPP5F基因。INPP5F基因为父源印记基因,目前暂未有该基因甲基化异常导致疾病的报道。

2.4 治疗与预后 10号染色体单亲二体导致的疾病大部分为常染色体隐性遗传疾病,其预后与导致疾病的基因有关,应遵循对症治疗的原则进行相应疾病的治疗。

2.5 再发风险与遗传咨询 10号染色体单亲二倍体多为散发,先证者同胞的再发风险极低。

活产儿中单亲二体的发生概率约为1/2000^[28]。如果胎儿遗传检测结果为10号染色体单亲二体,首先需要通过家系连锁分析明确单亲二体的父母来源。明确单亲二体的来源之后,建议对父母及胎儿进行家系全外显子组或全基因组测序,检测胎儿是否在10号染色体单亲二体区域携带常染色体隐性遗传基因纯合突变,并结合超声等检查对胎儿发育进行系统评估。

3 小结

10号染色体三体异常的发生概率极低。完全型10号染色体三为致死性异常,主要特征为胎儿NT增厚、多发畸形以及孕早期严重的FGR。10号三体嵌合也较为少见,10号三体嵌合体胎儿的产前结局需结合嵌合类型、发生部位、嵌合比例以及超声结果等进行综合评估,产后的嵌合型10号三体患儿预后不佳。对于10号染色体单亲二体个体,需提示

其因常染色体隐性遗传基因纯合突变导致疾病的风险增加。目前关于10号染色体三体、嵌合以及单亲二体的数据还非常缺乏。检测技术的进步、妊娠和产后随访的日益完善以及相关数据库的开放共享,有望提供关于10号染色体三体、嵌合以及单亲二体结局更为详实的信息。

参考文献

- [1] DELOUKAS P, EARTHROWL ME, GRAFHAM DV, et al. The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 10[J]. *Nature*, 2004, 429(6990): 375-381.
- [2] U. S. National Library of Medicine. Chromosome 10[EB/CD]. <https://medlineplus.gov/genetics/chromosome/10/>, 2020.
- [3] FARRELL SA, SUE-CHUE-LAM A, MISKIN M, et al. Fetal nuchal oedema and antenatal diagnosis of trisomy 10[J]. *Prenat Diagn*, 1994, 14(6): 463-467.
- [4] SCHWARZLER P, MOSCOSO G, BERNARD JP, et al. Trisomy 10: first-trimester features on ultrasound, fetoscopy and postmortem of a case associated with increased nuchal translucency[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999, 13(1): 67-70.
- [5] BRIZOT M, SCHULTZ R, PATRONI L, et al. Trisomy 10: ultrasound features and natural history after first trimester diagnosis[J]. *Prenat Diagn*, 2001, 21(8): 672-675.
- [6] HAHNEMANN JM, VEJERSLEV LO. European collaborative research on mosaicism in CVS (EUCROMIC)—fetal and extrafetal cell lineages in 192 gestations with CVS mosaicism involving single autosomal trisomy[J]. *Am J Med Genet*, 1997, 70(2): 179-187.
- [7] KNOBLAUCH H, SOMMER D, ZIMMER C, et al. Fetal trisomy 10 mosaicism: ultrasound, cytogenetic and morphologic findings in early pregnancy[J]. *Prenat Diagn*, 1999, 19(4): 379-382.
- [8] MIELKE G, ENDERS H, GOELZ R, et al. Prenatal detection of double aneuploidy trisomy 10/monosomy X in a live-born twin with exclusively monosomy X in blood[J]. *Clin Genet*, 1997, 51(4): 275-277.
- [9] DE FRANCE HF, BEEMER FA, SENDERS RC, et al. Trisomy 10 mosaicism in a newborn boy; delineation of the syndrome[J]. *Clin Genet*, 1985, 27(1): 92-96.
- [10] GAO Y, MA YC, JU YH, et al. Mosaicism trisomy 10 in a 14-month-old child with additional neurological abnormalities; case report and literature review[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 266.
- [11] HAHNEMANN JM, NIR M, FRIBERG M, et al. Trisomy 10 mosaicism and maternal uniparental disomy 10 in a live-born infant with severe congenital malformations[J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 138A(2): 150-154.
- [12] NAKAGOME Y, IINUMA K, MATSUI I. Trisomy 10 with mosaicism. A clinical and cytogenetic entity[J]. *Jinrui Idengaku Zasshi*, 1973, 18(2): 216-219.
- [13] HIGURASHI M, NAGANUMA M, MATSUI I, et al. Two cases of trisomy C6-12 mosaicism with multiple congenital malformations[J]. *J Med Genet*, 1969, 6(4): 429-434.
- [14] JACKSON-COOK C. Constitutional and acquired autosomal aneuploidy[J]. *Clin Lab Med*, 2011, 31(4): 481-511, vii.
- [15] 王珺, 陈书强, 高玲霞, 等. 1317例早期流产患者绒毛染色体检测结果分析[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(1): 7-11.
- [16] SAKAI Y, NAKAYAMA H, MATSUZAKI A, et al. Trisomy 10 in a child with acute nonlymphocytic leukemia followed by relapse with a different clone[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1999, 115(1): 47-51.
- [17] LIN G, LIU L, ZHAO G, et al. Myeloid antigen-positive T cell acute lymphocytic leukemia with t(14; 18) and trisomy 10: report of a case and literature review[J]. *Arch Iran Med*, 2015, 18(8): 0-0.
- [18] LEE ES, LEE Y, SUH D, et al. Detection of HER-2 and EGFR gene amplification using chromogenic in-situ hybridization technique in ovarian tumors[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2010, 18(1): 69-74.
- [19] BOBADILLA-MORALES L, PIMENTEL-GUTIÉRREZ HJ, GALLEGOS-CASTORENA S, et al. Pediatric donor cell leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML patient from related donor[J]. *Mol Cytogenet*, 2015, 8(1): 5.
- [20] VERA-RODRIGUEZ M, RUBIO C. Assessing the true incidence of mosaicism in preimplantation embryos[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(5): 1107-1112.
- [21] JONES C, BOOTH C, RITA D, et al. Identification of a case of maternal uniparental disomy of chromosome 10 associated with confined placental mosaicism[J]. *Prenat Diagn*, 1995, 15(9): 843-848.
- [22] SCHLEGEL M, BAUMER A, RIEGEL M, et al. Maternal uniparental isodisomy 10 and mosaicism for an additional marker chromosome derived from the paternal chromosome 10 in a fetus[J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(5): 418-421.
- [23] FATMA AJ, ABDELHALEEM M, STOCKLEY T, et al. Novel mutation of the perforin gene and maternal uniparental

- disomy 10 in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2008,30(8): 621-624.
- [24] NOGUEIRA C, MARQUES JS, NESTI C, et al. Identification of maternal uniparental isodisomy of chromosome 10 in a patient with mitochondrial DNA depletion syndrome[J]. Mol Genet Metab, 2013, 110(4): 493-494.
- [25] LI N, DING Y U, YU T, et al. Causal variants screened by whole exome sequencing in a patient with maternal uniparental isodisomy of chromosome 10 and a complicated phenotype [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(6): 2247-2253.
- [26] ENGELE. A fascination with chromosome rescue in uniparental disomy: Mendelian recessive outlaws and imprinting copyrights infringements[J]. Eur J Hum Genet, 2006, 14(11): 1158-1169.
- [27] ZLOTOGORA J. Parents of children with autosomal recessive diseases are not always carriers of the respective mutant alleles[J]. Hum Genet, 2004, 114(6): 521-526.
- [28] NAKKA P, PATTILO 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.

(收稿日期:2020-09-15)

编辑:熊诗诣

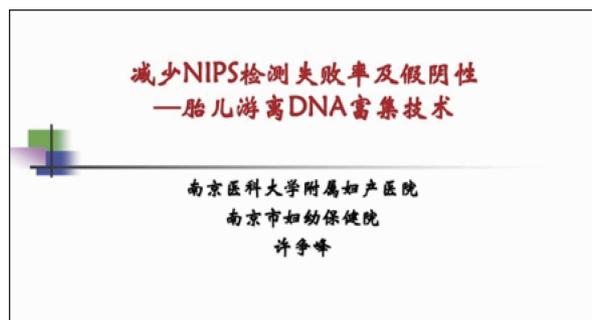
· 视频导读 ·

减少 NIPS 检测失败率及假阴性—胎儿游离 DNA 富集技术

许争峰

(南京医科大学附属妇产医院、南京市妇幼保健院,江苏 南京 210011)

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.01.013



在第九届“中国胎儿医学大会”上,来自南京医科大学附属妇产医院副院长许争峰教授从技术角度出发,带来了“减少 NIPS 检测失败率及假阴性—胎儿游离 DNA 富集技术”主题演讲。许教授从 NIPS 中存在的问题—假阴性及检测失败出发,分析了假阴性和检测失败的原因,提出了“胎儿游离 DNA 富集技术”。之后详细介绍了富集方法,通过建立不同片段大小区间,回顾性分析 10000 例男

性胎儿 NIPS 测序数据,建立了提高胎儿浓度的富集方法。最后通过 1404 例临床样本平行验证结果,认为与传统方法相比,富集方法可将胎儿浓度提高 2 倍左右,敏感性不变,特异性略微降低,但是富集方法的检测失败率显著降低(0.71%和 0.07%),也可以显著减少假阴性的发生(5/11,45%的假阴性可以被富集方法检出)。