

18 号染色体三体、嵌合及单亲二体产前遗传学诊断及临床特征

张永玲¹ 王丽娟² 方卉³ 黎福成¹ 郭辉² 景象一¹ 高慧²
马迪² 袁鹏辉³ 金鑫荣³ 李茹^{1*}

(1. 广州市妇女儿童医疗中心 产前诊断中心, 广东 广州 510623; 2. 深圳市人民医院, 广东 深圳 518020; 3. 杭州迪安医学检验中心, 浙江 杭州 310030)

【摘要】 18 号染色体属于 E 组较小近中部着丝粒染色体, 由于细胞减数分裂或有丝分裂过程中染色体不分裂可导致三体现象。完全 18-三体可致胎儿多发畸形, 大多在出生后不久夭折; 嵌合 18-三体可在正常成人出现, 表型差异非常大; 18 号染色体单亲二体较为罕见, 目前该染色体无已知印记疾病。本综述根据既往文献报道, 对 18-三体、嵌合 18-三体及 18 单亲二体产生机制、发生率、临床表型、相关治疗预后及再发风险等进行总结, 以对 18 号染色体产前诊断及遗传咨询提供帮助。

【关键词】 18 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

18 号染色体属于 E 组较小近中部着丝粒染色体, 总长 78 077 248bp(hg19), 包含 775 个基因, 其中 OMIM 基因 226 个。检索 OMIM 数据库(<https://omim.org/>)显示共有 127 个 Phenotype 与 18 号染色体有关, 包括 18p 缺失综合征(OMIM # 146390)、18q 缺失综合征(OMIM # 601808)等。本综述根据既往文献报道, 对 18-三体、嵌合 18-三体及 18 号染色体单亲二体(uniparental disomy, UPD)产生机制、发生率、常见临床表型、治疗预后及再发风险等进行总结, 以对 18 号染色体产前遗传学诊断及遗传咨询提供帮助。

1 18 号染色体三体及嵌合三体

1.1 发生率及产生机制 18-三体综合征也称爱德华兹综合征(Edwards syndrome), 是由于 18 号染色体多一个拷贝导致, 由爱德华兹于 1960 年首次报道^[1]。18-三体综合征活产患病率为 1/6000~1/8000, 但由于产前诊断后胎儿丢失和终止妊娠的频率较高, 总患病率较高(1/2500~1/2600)。活产女

性患病率高于男性(女性患病人数÷男性患病人数×100%=60.4%)^[2], 但活产女性的存活率更高^[3, 4]。在绒毛染色体异常导致自然流产中的比例约为 3.00%~6.00%^[5, 6]。

18-三体通常是由亲本配子减数分裂或细胞有丝分裂过程中染色体不分裂导致。18 号染色体不分离大多发生在卵子生成减数分裂 II 期(约 58.7%)^[7]。完全 18-三体(约 94%)指所有细胞都含有 3 条完整的 18 号染色体, 额外多出的 1 条染色体多为母源。嵌合 18-三体(<5%)指同一个体存在 2 种不同的细胞系, 一种细胞系 18 号染色体为 2 个拷贝, 另一种细胞系为 3 个拷贝。这些细胞系来自同一个受精卵, 由于染色体不分离导致不同, 表型差异非常大, 大多患者存活期相对较长。

1.2 临床特征 完全 18-三体通常过期分娩、胎动少、羊水过多、胎盘小及单一脐动脉、出生体重低、肌张力增高、发育迟缓、严重智力障碍。产前超声可发现 18-三体综合征特征性临床表现为“草莓头”, 特殊握拳姿势(第 3、4 指紧贴手掌, 第 2、5 指压在其上), 摇椅状足底、心脏畸形、脉络丛囊肿(约 1/3)^[8]。活产儿三体主要特征性表现包括: 胸骨短、钳

doi: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.01.004

* 通信作者: 李茹, E-mail: linra020@126.com

状手和手指弓形纹过多。此外,18-三体综合征会增加肾母细胞瘤和肝母细胞瘤风险^[8,9]。

嵌合18-三体表型差异非常大,有些表现为完全18-三体综合征表型,甚至早期死亡,而有些表型完全正常且可以生育,智力水平也可从严重智力缺陷到智力正常甚至超过平均水平^[10]。Tucker等^[10]研究已报道的33例嵌合18-三体综合征患者临床表型及嵌合比例发现,其中21例女性、12例男性,患者出生时母亲平均年龄为35岁(19~45岁),父亲平均年龄为38岁(22~51岁),外周血18-三体细胞平均比例为53%(2%~100%),皮肤成纤维细胞18-三体细胞平均比例为29%(0~100%);嵌合18-三体产前可表现出胎动不良(4/8),患儿临床表型主要为出生时身高/体重/头围 \leq 3个百分位数(比例分别为7/13、10/19、4/7),短指(9/16),高腭穹(10/14),小头畸形(9/15),骨龄延迟(4/7),复发性呼吸道感染(5/10)和中耳炎(5/9),室间隔缺损(6/13),第五指弯曲(5/11),下颌畸形(8/19),肌张力减退(7/16),吸吮不良(4/6),发育迟缓(16/28),语言发育迟缓(7/20),青春期延迟(4/10)和卵巢功能早衰(3/8)。除此之外还可表现出异常面容(如浓眉、宽鼻梁、蒜头鼻/短鼻、薄上唇、低位耳、小嘴、高额头),牙齿发育不良,脊柱侧弯,关节过度伸展,色素沉着,肾脏异常,多毛症等,这些表型频率比较低;患者智力水平差异也非常大,43.3%患者智力正常或超过平均水平(13/30),30%为轻度至中度智力低下(9/30),26.7%为重度智力低下(8/30);患者可有正常生育能力,有12例患者年龄超过20岁,其中7例可生育;4例患者生育过1个孩子为完全性18-三体,3例患者共生育5个孩子。并不是所有嵌合18-三体患者一出生就被诊断,有些是反复流产或生育过18-三体嵌合体的孩子才被诊断,其他有些是因为表现出严重精神发育迟滞、畸形特征或其他医学并发症,提示染色体异常,如心脏缺陷被诊断,这也提示多数嵌合18-三体患者可长期存活。

1.3 嵌合比例与表型异常严重程度关系 Smith等^[11]总结英国及美国研究数据,提示羊水18-三体细胞大于50%的病例中75%(6/8)表现异常,而羊水18-三体细胞小于50%病例中52%(11/21)表现

异常。该研究提示随着羊水三体细胞比例增加,胎儿表现异常的风险会增加(妊娠结果正常的羊水三体细胞小于10%,当三体细胞大于31%则未观察到正常活产儿)。

嵌合18-三体临床表型差异非常大,根据既往文献病例报道提示外周血白细胞或皮肤成纤维细胞中三体细胞的百分比与个体的表型及严重程度或智力水平无相关关系;在任何一个个体中,外周血白细胞中三体细胞的百分比与成纤维细胞之间无相关关系;嵌合三体细胞组织分布对表型及严重程度影响很大,但因无法获知大脑、生殖器官及其他重要器官的三体细胞比例,仅凭嵌合三体比例无法预测产前表型严重程度及预后^[10,12-14]。

1.4 治疗和预后 目前,18-三体综合征大多可通过产前诊断被发现,90%以上胎儿至少存在一项超声结构异常^[15]。产前诊断后约60%~80%的孕妇选择终止妊娠^[16,17]。18-三体胎儿早产发生率(35%)及分娩期间死亡率(38.5%)高于一般人群^[18]。

目前对18-三体新生儿有两种医学态度:保守姑息性干预和延长生命干预。保守姑息行为以医疗舒适为基础(包括姑息手术的可能性),通过干预儿童的存活率第一年接近13%,5年时高达12.3%;延长生命干预指包括心脏手术、心肺复苏、插管和机械通气连接等在内的积极治疗,这种干预显著提高了存活率:1岁时接近84%,5岁时达到23%^[19]。

18-三体患儿预后差,出生后大多因中枢性呼吸暂停、心力衰竭很快夭折。约50%的18-三体婴儿生存期大于1周,5%~10%的患儿可活至超过1岁。由于患儿出生后1年生存率低,且存活儿童存在严重的发育障碍,目前最常见的医疗方法是姑息治疗,拒绝任何特定治疗。当18-三体综合征患者在纯舒适护理下接受治疗时,呼吸暂停和停止治疗为主要死亡原因,当接受强化治疗时,常见死亡原因会发生改变,生存率会增加,例如在日本5%的18-三体患儿在心脏手术后能活1年^[8,19]。

嵌合18-三体表型差异大,大部分嵌合18-三体患者可长期存活,表型轻微则预后相对较好,青少年或成年女性需提示卵巢早衰风险,确切风险值未知,

如选择生育建议尽早^[10, 12]。若表型较重且涉及多系统,需跨学科评估。目前对嵌合18-三体患儿主要还是对症和支持治疗,包括机械通气、气管切开术、胃管喂食、先天性心脏病的外科手术和发育迟缓的支持治疗等^[13, 14, 20],涉及肝母细胞瘤可进行肝脏移植^[21]。少数患儿在早期夭折,Carter等^[22]报道48例18-三体患者,其中4例为嵌合型,3例在出生后不久夭折(分别是2h、1周及7周),但缺乏详细临床信息。

1.5 实验室检查 对于18-三体及嵌合三体检测,产前可通过母亲年龄、血清学筛查、无创非整倍体检测及胎儿超声等进行筛查,诊断可使用染色体核型分析G显带技术,中期荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术,也可用染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)检测。由于嵌合细胞组织分布不同,检测样本类型应选取不同组织进行确认。若产前绒毛检测到嵌合18-三体,须行羊水或脐血确认。

1.6 再发风险评估及遗传咨询意见 对于生育过18-三体的父母再发风险 $<1\%$,加上母亲年龄背景可能会超过 1% 。当产前或新生儿诊断为18-三体时,应清楚解释结果,告知父母为各种可能性做准备,因为父母必须做出终止妊娠或给予复苏、手术及生命支持的实际决定^[8, 9]。目前还不清楚嵌合18-三体再发风险是否更高。由于缺乏可预测性,嵌合18-三体遗传咨询比较困难,需要做更多额外评估。怀疑嵌合18-三体儿童,建议考虑做脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、脑超声心动图、肾脏超声、皮肤成纤维细胞染色体分析等^[10]。

2 18号染色体单亲二体

在活产儿中发生率很低,查阅<http://cs-tl.de/DB/CA/UPD/0-Start.html>网站和文献仅发现8例UPD(18)相关的报道(表1),且多为节段性UPD。

2.1 父源性和母源性18号染色体单亲二体及印记基因 无临床表现父源性合并母源性报道1例,胎儿因父母同时携带18号染色体臂间倒位 $inv(18)(p11.2q21.3)$,并有一哥哥带有母亲来源的重排染色体 $dup(18q)/del(18p)$ 进行产前诊断,胎儿也发

生复杂染色体重排,除18q21.33到18qter段为母源性UPD外,同时18pter到18p11.31段为父源性UPD^[23],产前超声或其他检查无异常表现,出生后表型无异常。无临床表现父源性UPD(18)报道1例因血清学筛查异常行产前诊断,产前未见异常表型,出生后1年无异常(<http://cs-tl.de/DB/CA/UPD/18-UPDp.html>)。有父源性UPD(18)相关临床表现报道1例,患者存在覆盖LOXHD1基因的UPD片段,导致该基因表现出c.3071A>G纯合变异,从而出现早发性双侧对称性重度非综合征耳聋^[24]。有父源性UPD18相关性不明确报道1例,被检者为3岁儿童,检出18号染色体约61.9Mb父源性UPD片段,可见语言发育迟缓和第四指重叠表现^[25]。有未明确父源性或母源性,但有临床表现UPD(18)报道1例,患者18q12到18q22.1区段的UPD覆盖DSC2基因,导致该基因表现出c.1913_1916delAGAA纯合变异,从而出现心律失常性心肌病^[26]。

此外,Wang等^[27]在流产组织检出1例嵌合型18号染色体片段UPD(未注明父母来源),同时伴有Xp21.1缺失和16号三体。

18号染色体包含3个印记基因,其中TCEB3C为母源性表达,与小肠神经内分泌肿瘤相关^[28];另预测BRUNOL4和FAM59A也可能为印记基因,分别为母源性表达和父源性表达(<http://www.genem印print.com/site/genes-by-species>)。

2.2 UPD(18)与18号染色体非整倍体和嵌合体 有与母源性UPD(18)相关性不明确报道1例,胎儿为由于双胎反向动脉灌注而行减胎术后留下个体,本身为18号染色体母源性UPD,并检出低比例限制性胎盘嵌合18-三体,可见胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)。无其他结构异常(<http://cs-tl.de/DB/CA/UPD/18-UPDm.html>)。

另有1例人工辅助生殖移植胚胎,NIPT检测18-三体高风险,羊水染色体核型提示为嵌合18-三体及额外小标记染色体(small supernumerary marker chromosomes, sSMC)。(47, XX, + mar [16]/47, XX, + 18[2]),SNP array结果显示母源性UPD(18),遗传咨询后终止妊娠,胎儿引出时未

见异常,胎盘为18-三体^[29]。提示产前检测不一致是由于不完全18-三体自救导致非典型限制性胎盘

嵌合体(confined placental mosaicism, CPM)及sSMC。

表1 UPD(18)相关病例总结

病例	UPD来源	其他情况	产前表型	产后表型
病例1 ^[23]	父源/母源	胎儿同时含有18q21.33-18qter的母源UPD,以及18pter-18p11.31的父源UPD	未见异常	出生时未见异常
病例2 ^[U]	父源	血清学筛查异常	未见异常	出生后未见异常
病例3 ^[24]	父源	节段性UPD(18)片段覆盖LOXHD1基因,导致c.3071A>G纯合变异	/	早发性双侧对称性重度非综合征耳聋
病例4 ^[25]	父源	3岁儿童	/	语言发育迟缓和第四指重叠
病例5 ^[26]	未明	62岁;18q12-18q22.1的UPD覆盖DSC2基因,导致c.1913_1916delAGAA纯合变异	/	心律失常性心脏病
病例6 ^[27]	未明	流产组织,为嵌合型节段性UPD(18),同时伴有Xp21.1缺失和16-三体	FGR	/
病例7 ^[U]	母源	因双胎反向动脉灌注行减胎术后留下的胎儿,携带母源UPD(18),胎盘有低比例18-三体		无(终止妊娠)
病例8 ^[29]	母源	不完全18-三体自救导致限制性胎盘18-三体嵌合体、胎儿UPD(18)以及SSMC	未见异常	无(终止妊娠)

注:[U]为来源自<http://es-tl.de/DB/CA/UPD/0-Start.html>网站病例数据。

2.3 UPD(18)导致疾病的临床特征 由于病例较少,目前无法得出UPD(18)与临床表型相关性的结论,需积累更多数据。

2.4 治疗与预后 暂无相关报道。

2.5 实验室检查 对UPD(18)实验室检测,可使用含SNP探针的CMA、QF-PCR或NGS测序技术。

3 小结

18-三体综合征为继21-三体之后第二常见的常染色体三体综合征,与孕妇高龄有关,另外遗传因素、药物因素、理化因素及感染因素等均可导致染色体畸变。由于患儿预后差,大多出生后不久夭折,建议对孕妇进行孕期超声检查结合母体血清生化指标筛查。产前筛查阳性建议行产前诊断,核型异常者应清楚解释结果,告知父母为各种可能性做准备。部分18-三体患儿出生后积极进行医疗干预,可能延长患儿生命,嵌合18-三体患儿可无异常表现,因此18-三体是否为致死性综合征,可能需要更复杂及深入的讨论。目前UPD(18)报道较少,尚需积累更多数据,为产前诊断提供依据。

参考文献

[1] EDWARDS JH, HARNDEN DG, CAMERON AH, et al. A new trisomic syndrome[J]. Lancet, 1960, 1(7128): 787-790.

- [2] CRIDER KS, OLNEY RS, CRAGAN JD. Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003[J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A(7): 820-826.
- [3] EMBLETON ND, WYLLIE JP, WRIGHT MJ, et al. Natural history of trisomy 18[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1996, 75(1): F38-41.
- [4] RASMUSSEN SA, WONG L C, YANG Q H, et al. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18[J]. Pediatrics, 2003, 111(4 Pt 1): 777-784.
- [5] JIA C W, WANG L, LAN Y L, et al. Aneuploidy in early miscarriage and its related factors[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(20): 2772-2776.
- [6] 邵聪文, 黎杏苹, 张瑚, 等. 自然流产绒毛染色体异常分布研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(03): 305-308.
- [7] 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(2): R203-208.
- [8] CEREDA A, CAREY JC. The trisomy 18 syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 81.
- [9] 陆国辉. 临床遗传咨询[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2007:190-191.
- [10] TUCKER ME, GARRINGER HJ, WEAVER DD. Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: two new patients, a literature review, and counseling issues[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(5): 505-517.
- [11] SMITH K, LOWTHER G, MAHER E, et al. The predictive value of findings of the common aneuploidies, trisomies 13, 18 and 21, and numerical sex chromosome abnormalities at CVS: experience from the ACC U.K. Collaborative Stud-

- y. Association of Clinical Cytogeneticists Prenatal Diagnosis Working Party[J]. *Prenat Diagn*, 1999, 19(9): 817-826.
- [12] BANKA S, METCALFE K, CLAYTON-SMITH J. Trisomy 18 mosaicism: report of two cases[J]. *World J Pediatr*, 2013, 9(2): 179-181.
- [13] BUSSMANN N, CUNNINGHAM K, GREEN A, et al. Phenotypic extremes in liveborn monozygotic twins with mosaic Edwards syndrome[J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015: bcr2015211587.
- [14] CAMMARATA-SCALISI F, LACRUZ-RENGEL MA, ARAQUE D, et al. Mosaic trisomy 18. Series of cases[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2017, 115(3): e183-e186.
- [15] VIORA E, ZAMBONI C, MORTARA G, et al. Trisomy 18: Fetal ultrasound findings at different gestational ages[J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(6): 553-557.
- [16] LEONG MK, NELESEN R. A five-year review of referrals for perinatal palliative care[J]. *J Palliat Med*, 2013, 16(10): 1232-1236.
- [17] PATTERSON J, TAYLOR G, SMITH M, et al. Transitions in care for infants with trisomy 13 or 18[J]. *Am J Perinatol*, 2017, 34(9): 887-894.
- [18] YAMANAKA M, SETOYAMA T, IGARASHI Y, et al. Pregnancy outcome of fetuses with trisomy 18 identified by prenatal sonography and chromosomal analysis in a perinatal center[J]. *Am J Med Genet A*, 2006, 140(11): 1177-1182.
- [19] SILBERBERG A, ROBETTO J, GRIMAUX G, et al. Ethical issues about the paradigm shift in the treatment of children with trisomy 18[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(3):493-497.
- [20] FITAS AL, PAIVA M, CORDEIRO AI, et al. Mosaic trisomy 18 in a five-month-old infant[J]. *Case Rep Pediatr*, 2013, 2013: 929861.
- [21] FERNANDEZ KS, BAUM R, FUNG B, et al. Chemo-resistant hepatoblastoma in a patient with mosaic trisomy 18 treated with orthotopic liver transplantation[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(3): 498-500.
- [22] CARTER PE, PEARN JH, BELL J, et al. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counselling and clinical paediatrics[J]. *Clin Genet*, 1985, 27(1): 59-61.
- [23] KARIMINEJAD A, KARIMINEJAD R, MOSHTAGH A, et al. Pericentric inversion of chromosome 18 in parents leading to a phenotypically normal child with segmental uniparental disomy 18[J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(5): 555-60.
- [24] MORGAN A, LENARDUZZI S, CAPPELLANI S, et al. Genomic studies in a large cohort of hearing impaired Italian patients revealed several new alleles, a rare case of uniparental disomy (UPD) and the importance to search for copy number variations[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 681.
- [25] 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.
- [26] BRODEHL A, WEISS J, DEBUS JD. A homozygous DSC2 deletion associated with arrhythmogenic cardiomyopathy is caused by uniparental isodisomy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 141:17-29.
- [27] WANG BT, CHONG TP, BOYAR FZ, et al. Abnormalities in spontaneous abortions detected by G-banding and chromosomal microarray analysis (CMA) at a national reference laboratory[J]. *Mol Cytogenet*, 2014, 7: 33.
- [28] STÅLBERG P, WESTIN G, THIRLWELL C. Genetics and epigenetics in small intestinal neuroendocrine tumours[J]. *J Intern Med*, 2016, 280(6):584-594
- [29] TAISUKE S, OSAMU S, TOMONA M, et al. Molecular genetic analysis reveals atypical confined placental mosaicism with a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 18: a clinical report of discordant results from three prenatal tests[J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(6): 103533

(收稿日期:2020-11-01)

编辑:熊诗诣