

产前诊断嵌合型 16-三体 1 例并文献复习

吴丽萍 皮回春 吴曼帧 高玉山 黄如纯 魏凤香*
(深圳市龙岗区妇幼保健院 产前诊断门诊, 广东 深圳 518172)

【中图分类号】 R714.53 【文献标识码】 B

早期自然流产最常见原因为胚胎染色体异常, 约占所有因素的 50%~60%, 其中以 16-三体胚胎最常见, 存活至妊娠中期的 16-三体胎儿是比较罕见的^[1]。本文报道孕 21 周产前诊断为嵌合型 16-三体胎儿 1 例并做相关文献复习。

1 临床资料

孕妇 32 岁, G1P0, 平素月经规则, 末次月经: 2018 年 3 月 7 日。因“不孕症”行 IVF 受孕, 2018 年 3 月 21 日移植胚胎。否认孕期放射线、毒物接触史, 否认服用致畸药物。2018 年 6 月 12 日孕 13⁺⁵ 周早期唐氏综合征血清学筛查示: T21 高风险, 风险值 1:150; T18 高风险, 风险值 1:6; PAPP-A 0.05 MoM。经遗传咨询, 于 2018 年 7 月 10 日行羊膜腔穿刺术, 羊水细胞经传代培养并 G 显带核型分析示: 46, XN^[80]; 羊水染色体微阵列分析示: 16-三体嵌合体(嵌合比例约 29%)。因染色体核型和微阵列分析结果不一致, 将该标本换液的备份细胞收获后人工计数 120 个分裂相, 仍未发现 16-三体嵌合。2018 年 8 月 1 日(孕 21⁺⁵ 周)本院 II 级超声提示: 宫内单活胎, 胎儿如孕 18 周 5 天。胎儿中位心, 可疑血管发育异常。建议行二次穿刺, 于细胞培养前行 FISH 检测, 明确嵌合比例, 夫妻双方要求等待孕 22~26 周 III 级超声及超声心动图结果后决定。2018 年 8 月 18 日孕 23⁺³ 周时孕妇发现胎动消失 2 天, 超声提示胎死宫内。于引产前抽取羊水送行 FISH 检测, 计数 200 个细胞发现有 4 个细胞为 16-三体。夫妻双方拒绝死胎尸检及胎盘送检。

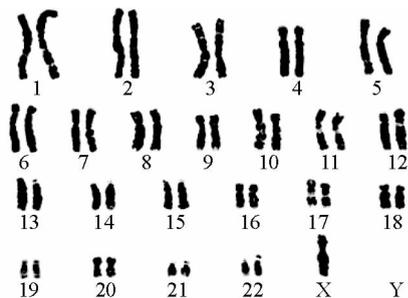


图 1 羊水染色体 G 显带核型结果
核型结果: 46, XN



图 2 羊水 CMA 提示 16-三体嵌合体
染色体微阵列结果显示: 发现 16 号染色体发生嵌合重复(嵌合比例约为 29%), 提示为 16 三体嵌合体, 建议遗传咨询

2 讨论

染色体数目异常常见的是三体型, 是由于减数分裂 I 期或 II 期成对的染色体不分离导致, 减数分裂中染色体不分离母源性发生概率远高于父源性的。染色体不分离也可发生于有丝分裂, 这样就导致至少有两种细胞系存在, 称为嵌合体。嵌合体的表型取决于不同细胞系所占的比例以及在不同组织、脏器中的分布。常见的常染色体三体为 21-三体、18-三体和 13-三体, 标准型 16-三体最常见于自然流产胚胎中, 从未见于活产儿中, 16-三体嵌合体胎儿存活至孕中期也是比较罕见的^[2]。

目前报道较多的为 16-三体的局限性胎盘嵌合

体(confined placental mosaicism, CPM), 认为绝大多数局限于胎盘的16-三体表现为胎儿自救状态, 即16-三体的胚胎在妊娠过程中可以回转为二倍体, 允许长期生存, 而将异常的三体型转给胎盘。但胎盘的16-三体嵌合可导致胎盘功能不全, 引起胎儿宫内生长发育受限。Chareonsirisuthigul T等^[3]报道1例16-三体嵌合型的泰国男胎, 该胎儿宫内发育受限, 死胎尸检发现有帆状胎盘和单脐动脉。核型分析提示胎盘16-三体的比例为100%, 胎儿心脏16-三体的比例为16%, 而其他脏器是正常核型, 心脏和其他内脏的未见明显的结构异常。另有学者认为嵌合型的胎盘其螺旋动脉的滋养层细胞受到浸润干扰, 可能导致孕妇的先兆子痫。该学者报道了1例孕妇因高龄行经腹绒毛取材术, 绒毛核型: 47, XX, +16。遂行羊膜腔穿刺术, 羊水核型为: 46, XX。孕32周时出现HELLP综合征, 剖宫产分娩一男婴, 重1100g, 外观无畸形^[4]。此外, 丹麦的一项队列研究^[5]选取25例产前诊断为CPM16-三体病例, 持续妊娠至分娩, 17例CPM16-三体(68%)发生了不良妊娠结局包括从轻微的低出生体重到严重的结构畸形甚至胎死宫内, 另外8例拥有正常的出生体重和无明显结构畸形。同时发现CPM16-三体的不良妊娠结局与早期唐氏综合征血清学筛查中PAPP-A MoM值有关, 当PAPP-A为 ≤ 0.17 MoM值时, 提示出现三体的概率增加, 胎盘嵌合可能性越高。本病例早期唐氏血清学筛查PAPP-A为0.05 MoM值, ≤ 0.17 MoM值, 且存在宫内发育迟缓(落后孕周2⁺周), 提示胎盘可能有高嵌合比例, 遗憾的是, 本病例未留取胎盘标本行核型分析。

除了16-三体的局限性胎盘嵌合体, 16部分三体病例也有报道, Mishra等^[6]报道了1例母源性的16q三体, 该女婴来自斯里兰卡, 脸型为三角型, 内眦下斜, 耳位低, 伴有腭裂; 有复杂性先天性心脏病: 右心室双出口、房室间隔缺损、轻度的肺动脉狭窄和动脉导管未闭; 肛门位置靠前。该女婴外周血核型为: 46, XX, der(15)t(15;16)(p13;q21)mat, 其母亲核型为: 46, XX, t(15;16)(p13;q21)。作者认为16q三体胎儿畸形可以发生在颅面部、心血管系统以及肛肠系统。

此外, Garber等^[7]曾报道过2例16-三体嵌合体的产前诊断病例, 作者将2例病例的胎盘、绒毛、脐血、皮肤、筋膜等组织分别进行了核型分析, 表现为代表各个胚层的组织嵌合比例的不一致, 其中胎盘的嵌合比例最高, 其次为羊水, 再次之为皮肤、筋膜, 脐血中嵌合比例最低, 或不表现为嵌合。2例产后均证实有畸形: 病例1孕22周治疗性引产, 胎儿为对称性四肢短小和弓形股骨, 对称性5指弯曲。病例2于孕36周分娩, 新生儿存在大的房间隔缺损、室间隔缺损、单一的冠状动脉起源于肺动脉; 会阴沟槽状; 分枝的左侧输尿管等。本病例由于夫妇拒绝死胎尸检, 无法得知胎儿详实的结构畸形情况, 也无法获得各胚层组织、器官的嵌合比例。

尽管存活的16-三体嵌合婴儿罕见, 2018年韩国报道了1例^[8]。该孕妇孕18周时, 因唐氏血清学筛查阳性进行羊膜腔穿刺术。羊水细胞核型为47, XX, +16^[8]/46, XX^[31](20.5%), 由于孕妇羊水不多, 无法进行多次羊水穿刺术和FISH来验证先前的结果。该胎儿产前超声除鼻泪管囊肿及胎儿宫内发育迟缓外无异常, 孕足月经阴道自然分娩1女婴, 出生体重为2250g。有趣的是, 新生儿外周血为正常核型(46, XX), 喂养良好, 呼吸、心音、脐及口腔均未见明显异常。这可能与16-三体细胞很难在胎儿淋巴细胞中存活, 而且很少在出生后的血液或其他组织中被证实有关^[9], 同时刷新了我们对16-三体嵌合胎儿预后的评估。我们的病例出现羊水细胞核型分析与微阵列分析不一致的情况, 可能原因为羊水细胞经传代培养过程中, 出现优势生长导致异常细胞丢失, 原代培养或可减少此类情况发生。或者本身16-三体细胞在胎儿淋巴细胞中难以存活。但该病例孕21周超声已提示心血管方面可疑, 且不明确其他系统的嵌合比例, 胎儿预后不良的可能性大。

综合以上, 虽然16-三体在自然流产中普遍存在, 但是16-三体嵌合体在孕中期羊水穿刺术中很少被发现, 并认为与异常预后相关, 如宫内生长迟缓、胎死宫内、子痫前期、早产、新生儿死亡、先天性心脏病和其他轻微异常等^[3]。16-三体细胞很难在胎儿淋巴细胞中存活, 而且很少在出生后的血液或其他组织中被证实, 但16-三体嵌合体导致异常妊

娠的可能性仍然很高,鉴于这种嵌合体难以预测胎儿的结局,建议在产前诊断和为父母提供遗传咨询时,应考虑罕见的 16-三体嵌合体的可能性。

参 考 文 献

[1] Neiswanger K, Hohler PM, Hively-Thomas LB, et al. Variable outcomes in mosaic trisomy 16: Five case reports and literature analysis[J]. Prenat Diagn,2006,26:454-461.

[2] 段涛译. 产前诊断(翻译版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:44.

[3] Chareonsirisuthigul T, Worawichawong S, Parinayok R, et al. Intrauterine growth retardation fetus with trisomy 16 mosaicism[J]. Case Rep Genet, 2014, 2014: 739513.

[4] Brandenburg H, Los FJ, In't Veld P. Clinical significance of placenta-confined nonmosaic trisomy 16 [J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 174 (5):1663-1664.

[5] Grau Madsen S, Ulbjerg N, Sunde L, et al. Prognosis for pregnancies with trisomy 16 confined to the placenta: a

Danish cohort study[J]. Prenat Diagn 2018,15(3):452-456.

[6] Mishra R, Paththinige CS, Sirisena ND, et al. Partial trisomy 16q21? qter due to an unbalanced segregation of a maternally inherited balanced translocation 46,XX,t(15;16)(p13;q21): a case report and review of literature [J]. BMC Pediatr, 2018, 18 (1): 4.

[7] Garber A, Carlson D, Schreck R, et al. Prenatal diagnosis and dysmorphic findings in mosaic trisomy 16 [J]. Prenat Diagn 1994,14 (4):257-66.

[8] Kim SR , Choi EJ , Kim YJ , et al. Prenatally diagnosed rare trisomy 16 mosaicism in human amniotic fluid cells in the second trimester: a case report [J]. Dev Reprod, 201, 22 (2):199-203.

[9] Benn P. Trisomy 16 and trisomy 16 mosaicism: a review[J]. Am J Med Genet, 1998, 79:121-133.

(收稿日期:2019-06-21)

编辑:宋文颖