

嵌合型8号三体综合征1例并文献复习

明盛金¹ 黄瑶² 刘慧娴³

(梧州市工人医院1检验科;2内分泌科;3超声科,广西梧州,543001)

【中图分类号】R714.55 【文献标识码】B

8号三体综合征是一种比较罕见的染色体异常性疾病,目前的临床病例报道中的以产后嵌合型8号三体为主,约占2/3以上,新生儿中的发病率约1/25 000~1/50 000,且男性:女性约为5:1^[1,2]。细胞嵌合比例与临床严重程度并不相关,偶有核型为纯合型8号三体,临床表型正常,仅表现为生殖障碍的病例报道,其中确切机制尚未明了^[3]。由于较大的遗传异质性和临床表型变异度,给产前诊断、遗传咨询和预后风险评估带来一定的困扰。本研究通过回顾性分析1例经我院遗传实验室诊断为嵌合型8号三体综合征的临床资料,并对过往相关文献进行复习,总结8号三体综合征的细胞遗传学特点与临床特征的相关性,旨在提高对嵌合型8号三体综合征的认识,以期有助于嵌合型8号三体综合征的产前诊断、遗传咨询和预后风险评估。

1 临床资料

患儿,男,出生前:孕12周时常规产检B超提示胎儿心脏存在法洛四联症异常,双肾积水,绒毛样本染色体核型分析结果为:47,XN,+8[45]/46,XN[5],8号染色体三体嵌合比例达90%。经遗传咨询后于孕17周时抽取羊水样本对绒毛核型结果进行验证,羊水样本核型分析结果为47,XN,+8[3]/46,XN[51],8号染色体三体嵌合比例为5.56%,同时比较基因组杂交芯片分析结果亦提示8号染色体三体嵌合比例约为20%。出生后2月,因爱哭闹、喂养困难、消瘦就诊于我院儿科门诊。查体:眼距增宽,头发稀疏、发黄,皮肤白晰,面容特殊,前额隆起,

下唇外翻,通贯掌。辅助检查:外周血淋巴细胞G显带核型分析结果为:47,XY,+8[80]/46,XY[20],8号染色体三体嵌合比例为80%,外周血核型见图1;血清甲状腺功能检测提示甲状腺功能低下;超声提示患儿存在先天性心脏病,法洛四联症,单侧肾积水,见图2。患儿母亲24岁,孕期无不良反应,孕前无有毒有害物质接触史,父亲32岁,双方非近亲结婚,否认遗传病家族史,双方外周血G显带核型分析未见异常。患儿姐姐4岁,外周血核型分析亦未见异常,此患儿为夫妇二胎所生。6个月后随访,患者已于上级医院进行先天性心脏病修复手术,恢复尚可,生长发育稍落后于同龄儿,颈软无力。

2 讨论

嵌合型8号三体综合征患者可有生长发育迟缓,轻、中度智力障碍,癫痫发作,特殊面容(鼻孔朝天、大小头畸形、眼距增宽、眼睑下垂、唇厚且外翻,腭裂),神经系统发育异常(胼胝体缺失、小脑发育不全),各种类型的先天性心脏病,消化系统发育异常,泌尿生殖系统发育异常(肾脏发育不良、尿道下裂、隐睾),眼部异常(小眼球、斜视、角膜浑浊、白内障、弱视),听力障碍,四肢、骨骼畸形,通贯掌,掌底深沟等异常表型^[1-7]。目前文献中所报道的遗传性8号三体病例以嵌合型为主。为一个体中同时存在源于同一受精卵但核型为47,XY(XX),+8/46,XY(XX)两种细胞系的现象,合子后有丝分裂错误被认为是其发生的主要机制^[8]。由于检测技术的局限性,实验人员的分析误差及嵌合体发生时不同、嵌合体在不同组织器官的分布差异和取材的局限性,给核型的精准检测分析增加了难度,也为后续的遗

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.04.012

通信作者:明盛金,Email:345095339@qq.com

基金项目:梧州市科技计划项目(202002071)

传咨询带来极大困扰。据文献报道,嵌合型 8 号三体患者遗传异质性和临床表型变异度均较大,嵌合比例与临床严重程度并不相关^[2]。唐俊湘等^[9]就报道了一例 8 号三体嵌合比例达 50%但表型完全正常的孕妇,因无创产前筛查提示胎儿 8 号三体高风险

险,最后证实为孕妇本身 8 号三体嵌合而导致的假阳性结果,最终该孕妇所生育后代核型与临床表型均正常,认为 8 号三体嵌合个体表型异质性的基础可能与机体不同组织中存在不同比例的 8 号三体细胞有关。

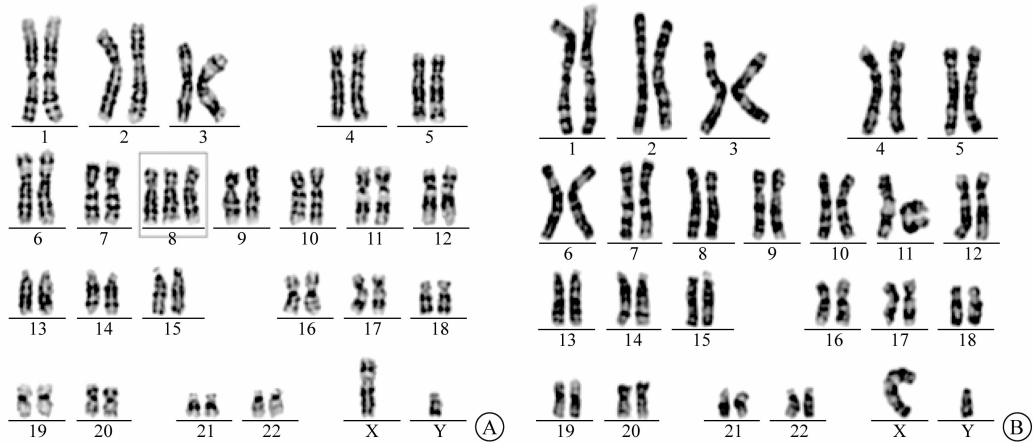


图 1 患者外周血染色体核型

A:47,XY,+8 核型(占比 80%),方框所示为 8 号染色体三体;B:46,XY 核型(占比 20%)

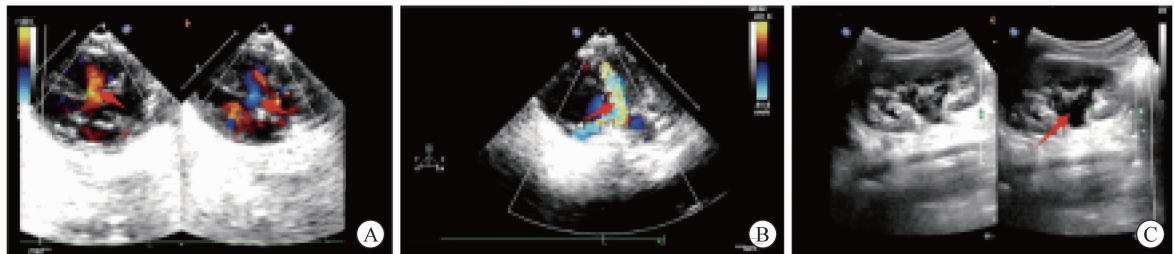


图 2 患者超声影像学检查结果

A:室间隔缺损声像图;B:肺动脉狭窄声像图;C:左肾积水声像图

目前文献所报道的嵌合型 8 号三体产前诊断病例,多以引产或自然流产为最终妊娠结局^[1,4,5],能够继续妊娠并具有完善的出生后跟踪随访记录的病例不多。本研究经检索万方、中国知网、PubMed 数据库,总共检索到 16 篇文献,连同本次病例总共纳入 23 个病例,如表 1 所示。可以看出,经绒毛穿刺和(或)羊水穿刺产前诊断提示 8 号三体嵌合的病例中产后临床表型未见异常者 14 例,表型异常者 9 例。14 例产后表型无异常病例中,主要以高龄、产筛高风险、不良孕产史为产前诊断指征,无胎儿超声表型异常的病例;其中有 6 例进行了绒毛穿刺,8 号三体嵌合比例从 50%~81%不等,随后的羊水穿刺

验证,8 号三体嵌合比例从 0~3%不等;其余 8 例直接进行羊水穿刺产前诊断,羊水中 8 号三体嵌合比例从 0~16.2%不等;14 例产后表型无异常病例最终都经过了脐血/外周血核型验证,8 号三体嵌合比例从 0~5%不等。而在产后表型异常的 9 例中,产前诊断指征胎儿超声异常 3 例,AFP 增高 3 例,高龄 2 例,产筛高风险 1 例。9 例表型异常病例中仅有两例进行了绒毛穿刺产前诊断,其中 Haelst 等^[15]所报道的 1 例经绒毛穿刺细胞培养后并未发现嵌合体存在,也没有进一步的羊水穿刺或脐血穿刺验证,胎儿出生后表现为先天性心脏病、肾脏畸形,外周血核型分析检出 8 号三体嵌合比例达

24%。另一例则为本病例,绒毛穿刺8号三体嵌合比例达90%,随后的羊水穿刺8号三体嵌合比例为5.56%,出生后外周血核型验证8号三体嵌合比例达80%,与绒毛样本核型结果接近。9个产后表型

异常病例中羊水穿刺产前诊断8号三体嵌合比例从0~32%不等,且最终都经过了脐血/外周血核型验证,8号三体嵌合比例从16%~80%不等。

表1 文献报道的8号三体综合征病例对应的产前、产后细胞遗传学特点及临床特征汇总表

文献来源	产前诊断 指征	绒毛穿刺 嵌合比例(%)	羊水穿刺 嵌合比例(%)	脐血/外周血 嵌合比例(%)	产后临床表型
Cassina, case 6 ^[5]	高龄	50.0	0	0	未见异常
Thomsen, case 6 ^[4]	高龄	53.8	0	0	未见异常
Cassina, case 10 ^[5]	高龄	75.0	3.0	0	未见异常
Cassina, case 12 ^[5]	产筛高风险	/	4.0	0	未见异常
吴怡, case 2 ^[1]	高龄	/	10.5	0	未见异常
Vekemans ^[10]	高龄	/	4.0	0	未见异常
Hsu, case 7 ^[11]	高龄	/	11.8	0	未见异常
Hsu, case 10 ^[11]	高龄	/	3.8	0	未见异常
Camurri ^[6]	不良孕产史	/	4.3	0.7	未见异常
吴怡, case 1 ^[1]	高龄	/	12.0	1.0	未见异常
Cassina, case 8 ^[5]	产筛高风险	79.0	0	3.0	未见异常
Chen ^[7]	高龄	/	16.2	3.3	未见异常
Klein ^[12]	高龄	81.0	0	4.0	未见异常
Miller ^[13]	高龄	61.6	0	5.0	未见异常
Gün I ^[14]	超声异常	/	/	16.0(脐血)	双侧肾管扩张,胼胝体发育不全,双侧脑室增大,室间隔缺损,面部畸形,四肢肌挛缩,隐睾。
Rodríguez ^[2]	超声异常	9.4	0	16.0	四面折痕和双侧斜指,骨关节反射增加,伴有张力亢进和过度兴奋。脑室肿大,双侧输尿管积水。
Haelst ^[15]	高龄	0	/	24.0	肾积水,畸形足,先天性心脏病。
Schneider ^[16]	AFP升高	/	0	25.0	小眼,胼胝体缺失,癫痫,深掌跖沟,尿道下裂。
Southgate ^[17]	AFP升高	/	0	35.0	特殊面容,手指弯曲,胼胝体发育不全,肌张力减退。
Hanna, case 1 ^[18]	AFP升高	/	4.3	50.0	脑室增宽,室间隔缺损,动脉导管未闭。
Hulley ^[8]	产筛高风险	/	32.0	54.0	颞部狭窄,大耳,指甲发育不良,掌、足底深沟,尿道下裂,肺动脉高压,心脏扩大,生后8周死亡。
Hanna, case 2 ^[18]	高龄	/	6.7	54.5	胼胝体缺失。
本病例	超声异常	90.0	5.56	80.0	先天性心脏病,生长发育落后,特殊面容,肾积水。

注:“/”表示未做。

结合本病例及过往文献分析,可以发现染色体嵌合现象给实验室的检测能力及遗传咨询带来极大挑战。产前诊断样本由于组织来源的不同和分化差异,可导致遗传组成的不一致。绒毛细胞来源于囊胚滋养外胚层,而羊水水中的细胞主要来源于外胚层、中胚层、内胚层各个系统脱落细胞的混合,更能准确、全面地反映胎儿的遗传组成,一般认为脐血细胞仅能代表中胚层来源细胞,用于产前诊断具有一定的局限性^[19]。因此,在核型嵌合存在的情况下,获取不同细胞来源的样本进行产前诊断时,可能出现不同的结果,此时鉴别真假性嵌合显得尤为重要。如在获取绒毛样本进行产前诊断时,必须正确认识与处理限制性胎盘嵌合现象。据统计绒毛样本染色体嵌合的检出率约为1%~3%,而其中限制性胎盘

嵌合就占据约80%,表现为绒毛核型存在嵌合异常,而真实的胎儿组织却是正常的核型结果^[20]。Thomsen等^[4]的研究亦表明在绒毛样本中检测出的嵌合型8号三体仅18%为真性胎儿嵌合。表1中部分产后表型无异常的病例绒毛核型检出8号三体高比例嵌合(50%~81%),而羊水核型并未发现嵌合型8号三体存在,这种现象可能与限制性胎盘嵌合有关。此外,胎儿产前即使发现真性极低比例的8号三体嵌合的存在,出生后仍可获得正常表型^[1]。从表1中产后表型异常病例的细胞遗传学特点可以发现,这些病例都存在脐血/外周血较高比例的8号三体嵌合(从16%~80%不等),而羊水中8号三体嵌合比例较低,甚至为0。由此可见,仅依据羊水样本进行产前嵌合型8号三体诊断会存在漏检

的可能。相关研究结果亦表明羊水样本的核型分析可能会使约11%的真性嵌合型8号三体漏检^[4]。Hulley认为这种现象可能与羊水中8号三体细胞的选择性劣势生长特点有关,即羊水细胞长时间的体外培养过程中8号三体细胞系逐渐发生凋亡,而正常的二倍体细胞系生长逐渐占优势^[8]。由此可见,羊水中8号三体细胞的选择性劣势生长特点给限制性胎盘嵌合的鉴别和随后的遗传咨询又带来极大困扰。从表1资料中不难发现,羊水8号三体嵌合比例在出生后表型无异常病例中为0~16.2%不等,而在出生后表型异常病例为0~32%不等,因此仅依据羊水核型结果进行相应的遗传咨询可能会给医生和患者带来很大的困扰。为此,在对染色体嵌合的产前诊断与遗传咨询时,有必要结合产前超声表型具体分析,这样更有助于预后判断^[19]。结合本病例及过往文献,可以发现对于产前超声表型异常胎儿,出生后预后不良的风险更大,且脐血、外周血的嵌合比例似乎更高。脐血/外周血中8号三体嵌合比例在出生后表型无异常病例中从0~5%不等,而在出生后表型异常病例从16%~80%不等。因此可以认为脐血/外周血中的8号三体嵌合比例和临床严重程度更接近,当羊水样本的产前诊断发现低比例的8号三体嵌合,对遗传咨询及预后判断存在困难时,有必要进一步脐血穿刺核型验证,根据脐血核型结果评估预后风险。而如果选择出生后再采取外周血进行核型验证,如本病例,则可能已错过最佳的出生缺陷干预时机。对于这一点,刘燕霞等^[21]同样认为如果绒毛样本的产前诊断发现8号染色体嵌合现象时,并不建议进行羊膜穿刺的核型验证,而是建议直接采取脐血穿刺进行确诊,这样可能更有助于真假性嵌合型8号三体的判断及遗传咨询。因此,脐血样本的产前诊断同样应该得到临床医生的重视。

3 结论

综上所述,嵌合型8号三体综合征较为罕见,由于存在较大的遗传异质性及临床表型变异度,给产前诊断及预后风险评估带来极大困扰。当绒毛样本的产前诊断发现8号染色体三体嵌合时,可羊水穿

刺验证。而当临床表型及羊水样本核型结果仍无法准确判断预后时,有必要脐血穿刺再次核型验证,并结合产前超声表型综合分析。

参 考 文 献

- [1] 吴怡,程蔚蔚. 胎儿8号三体染色体病例报道及文献分析[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(4):524-528.
- [2] RODRIGUEZ MJ, MORENO-CID M, RUBIO A, et al. Trisomy 8 mosaicism a controversial prenatal diagnosis[J]. J Obstet Gynaecol,2013,33(2):204-205.
- [3] 李佩琼,刘翠娟,林俊伟,等. 一例无症状8号三体的遗传学构成初探[J]. 分子诊断与治疗杂志,2013,5(4):224-226.
- [4] THOMSEN SH, LUND ICB, FAGERBERG C, et al. Trisomy 8 mosaicism in the placenta: A Danish cohort study of 37 cases and a literature review[J]. Prenat Diagn,2021,41(4):409-421.
- [5] CASSINA M, CALO A, SALVIATI L, et al. Prenatal detection of trisomy 8 mosaicism: Pregnancy outcome and follow up of a series of 17 consecutive cases[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2018,221:23-27.
- [6] CAMURRI L, CASELLI L, MANENTI E. True mosaicism and pseudomosaicism in second trimester fetal karyotyping. A case of mosaic trisomy 8[J]. Prenat Diagn,1988,8(2):168.
- [7] CHEN CP. Disappearance of the trisomy 8 cell line at long-term follow-up in mosaic trisomy 8 at amniocentesis in a pregnancy with a favorable outcome[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2021,60(5):949-950.
- [8] HULLEY BJ, HUMMEL M, COOK LL, et al. Trisomy 8 mosaicism: selective growth advantage of normal cells vs. growth disadvantage of trisomy 8 cells[J]. Am J Med Genet A,2003,116A(2):144-146.
- [9] 唐俊湘,王朝红,夏媛媛,等. 8号染色体三体嵌合携带者合并正常妊娠结局1例[J]. 中国优生与遗传杂志,2022,(5):808-810.
- [10] VEKEMANS M, PERRY TB, HAMILTON E. Chromosomal mosaicism on amniocentesis: an indication for fetoscopy[J]? N Engl J Med, 1981,304(1):52-53.
- [11] HSU LY, YU MT, NEU RL, et al. Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations[J]. Prenat Diagn,1997,17(3):201-242.
- [12] KLEIN J, GRAHAM JM Jr, PLATT LD, et al. Trisomy 8 mosaicism in chorionic villus sampling: case report and counselling issues[J]. Prenat Diagn,1994,14(6):451-454.
- [13] MILLER K, ARSLAN-KIRCHNER A, SCHULZE B, et al.

Mosaicism in trisomy 8: phenotype differences according to tissular repartition of normal and trisomic clones[J]. *Ann Genet*, 1997,40(3):181-184.

[14] GUN I, AKPAK YK, MUNGEN E. Common sonographic characteristics of trisomy 8 mosaicism [J]. *Int J Gynaecol Obstet*,2012,119(1):85-86.

[15] VAN HAELST MM, VAN OPSTAL D, LINDHOUT D, et al. Management of prenatally detected trisomy 8 mosaicism [J]. *Prenat Diagn*,2001,21(12):1075-1078.

[16] SCHNEIDER M, KLEIN-VOGLER U, TOMIUK J, et al. Pitfall: amniocentesis fails to detect mosaic trisomy 8 in a male newborn[J]. *Prenat Diagn*,1994,14(7):651-652.

[17] SOUTHGATE WM, WAGNER CL, SHIELDS SM, et al. Mosaic trisomy 8: a cautionary note regarding missed antenatal diagnosis[J]. *J Perinatol*. 1998,18(1):78-80.

[18] HANNA JS, NEU RL, BARTON JR. Difficulties in

prenatal detection of mosaic trisomy 8 [J]. *Prenat Diagn*, 1995,15(12):1196-1197.

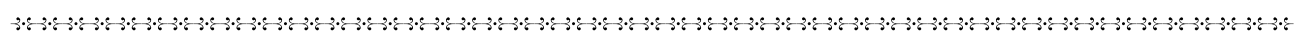
[19] 染色体嵌合体的产前遗传学诊断与遗传咨询:T/GDPMAA 0007-2021[S]. 2021.

[20] GRATI FR, GRIMI B, FRASCOLI G, et al. Confirmation of mosaicism and uniparental disomy in amniocytes, after detection of mosaic chromosome abnormalities in chorionic villi[J]. *Eur J Hum Genet*, 2006;14(3):282-288.

[21] 刘燕霞,安刚,高璐璐,等. 8 号染色体三体、嵌合及单亲二体的遗传学诊断及临床特征[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2020, 12(3):1-5.

(收稿日期:2022-05-16)

编辑:曲晓星



(上接第 45 页)

[15] HATA A. Functions of microRNAs in cardiovascular biology and disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75(1): 69-93.

[16] LI J, CAO YY, MA XJ, et al. Roles of miR-1-1 and miR-181c in ventricular septal defects[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1441-1446.

[17] HU CX, HUANG S, WU FF, et al. MicroRNA-219-5p participates in cyanotic congenital heart disease progression by regulating cardiomyocyte apoptosis[J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2021,21(1): 36.

[18] LIU M, CHEN Y, SONG G, et al. Microrna-29c overexpression inhibits proliferation and promotes apoptosis and differentiation in P19 embryonal carcinoma cells [J]. *Gene*, 2016, 576(1): 304-311.

[19] SHEN YH, LU HY, CHEN R, et al. MicroRNA-29c affects zebrafish cardiac development via targeting Wnt4[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 4675-4684.

[20] VAN DER HEYDEN MA, VAN KEMPEN MJ, TSUJI Y, et al. P19 embryonal carcinoma cells: a suitable model system for cardiac electrophysiological differentiation at the molecular and functional level[J]. *Cardiovasc Res*, 2003,58(2): 410-422.

[21] FIORINA P, CORRADI D, PINELLI S, et al. Apoptotic/

mytogenic pathways during human heart development[J]. *Int J Cardiol*, 2004, 96(3): 409-417.

[22] SAKAO S, TARASEVICIENE-STEWART L, LEE JD, et al. Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2005, 19(9):1178-1180.

[23] 姜桢,曹永梅,曾真,等. 低氧反应元件介导的 Bcl-2-shRNA 对缺氧诱导抗凋亡肺血管内皮细胞的调控作用[J]. *上海交通大学学报(医学版)*,2015, 35(5): 674-681.

[24] GUNTHEL M, BARNETT P, CHRISTOFFELS VM. Development, proliferation, and growth of the mammalian heart[J]. *Molecular Therapy*, 2018, 26(7): 1599-1609.

[25] MUSUNURU K, DOMIAN I J, CHIEN K R. Stem cell models of cardiac development and disease[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2010, 26: 667-687.

[26] SRIVASTAVA D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis[J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1037-1048.

(收稿日期:2022-05-07)

编辑:陈建平