

4号染色体三体、嵌合体及单亲二体的产前遗传学诊断及临床特征

李娇¹ 丁丽娜² 林彭思远^{3*}

(1. 广西壮族自治区妇幼保健院 优生遗传科, 广西南宁 530003; 2. 广州医科大学附属第三医院 产前诊断科, 广州广东 510010; 3. 长沙市妇幼保健院 遗传优生科, 湖南长沙 410007)

【摘要】 4号染色体属于亚中着丝粒染色体,常因同源染色体不分离或姐妹染色单体不分离导致三体现象。完全型4号染色体三体是致死性异常,可导致胚胎停育或自然流产;嵌合型4号染色体三体的发生是非常罕见的,因嵌合比例和嵌合部位的不同,其临床表现差异性较大,从表型正常到多发性先天畸形或胎儿宫内死亡均有报道。4号染色体上没有明确的与疾病相关的印记基因,具有表型的4号染色体单亲二体患者绝大多数是由于隐性基因纯合突变所导致。本综述汇总既往的文献报道,对完全型4号染色体三体、嵌合型4号染色体三体、4号染色体单亲二体的产生机制、发生率、临床特征、治疗与预后、再发风险评估等进行总结,以期对4号染色体产前遗传学诊断和遗传咨询提供帮助。

【关键词】 4号染色体; 三体; 嵌合体; 单亲二体

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

4号染色体属于B组的亚中着丝粒染色体,全长共约191Mb,含154 276个碱基,包含1347个基因,其中OMIM基因约618个,致病性OMIM基因约176个(<https://decipher.sanger.ac.uk>)。除完全型4号染色体三体和嵌合型4号染色体三体外,4p16.3微缺失可导致Wolf-Hirschhorn综合征(OMIM#194190)。因4号染色体上没有明确的与疾病相关的印记基因,具有表型的4号染色体单亲二体(uniparental disomy, UPD)患者绝大多数是由于隐性基因暴露而导致相应的单基因疾病。本综述汇总既往的文献报道,对完全型4号染色体三体、嵌合型4号染色体三体、4号染色体单亲二体的产生机制、发生率、临床特征、治疗与预后、再发风险评估等进行总结,以期对4号染色体产前遗传学诊断和遗传咨询提供帮助。

1 完全型4号染色体三体

1.1 产生机制及发生率 完全型4号染色体三体

主要是由于配子形成过程中染色体减数分裂错误造成的^[1],可能是同源染色体不分离或姐妹染色单体不分离所致,其发生率可能与母亲高龄妊娠相关,但不会随母亲年龄的增加而显著增加。完全型4号染色体三体在染色体异常所致的妊娠丢失达3%^[2],目前尚未见活产病例报道。

1.2 临床特征 完全型4号染色体三体是一种致死性染色体异常,多在胚胎形成时期发生流产,因此几乎只存在于妊娠早期自然流产的标本中^[3,4]。Choi等^[5]分析了250例流产胚胎的染色体核型发现染色体异常数为138例,其中有3例为4号染色体三体,占染色体异常总数的2.2%(3/138),流产孕周均发生在妊娠10周前。Grande等^[6]分析了353例流产胚胎,染色体核型异常230例,其中4例4号染色体三体占染色体异常总数的1.7%(4/230),且其中3例为母亲高龄妊娠。1993年Van等^[7]报道1例孕18周的胎儿,其产前超声表现包括独眼畸形、全前脑畸形、复杂性先天性心脏畸形、肛门闭锁、少趾畸形、骨骼异常、颈部水囊瘤、小下颌、

并指和屈指畸形等,羊水染色体核型分析检查提示4号染色体三体,此例胎儿确诊后被引产,目前未见其他胎儿或活产的4号染色体三体报道。

1.3 治疗与预后 由于完全型4号染色体三体胎儿可合并严重多发畸形,常为致死性,难以存活,目前尚未见活产病例报道。

1.4 再发风险评估 4号染色体三体的复发风险尚不清楚,据以往文献分析,至今尚无同一孕妇两次妊娠均发生胎儿4号染色体三体的病例报道,且流产胚胎研究中检出的4号染色体三体也均为散发状态,因此评估其再发风险极低^[8,9]。如果流产组织样本或产前染色体核型分析结果为4号染色体三体,无需进行父母染色体核型检查。

2 嵌合型4号染色体三体

2.1 产生机制和发生率 嵌合型4号染色体三体发生于合子形成后在有丝分裂时出现染色体不分离,单体细胞常常丢失,三体细胞系与整倍体细胞系共同存活而形成嵌合体,另有部分嵌合体为三体自救(trisomy rescue)或新的体细胞突变所产生^[10]。嵌合型4号染色体三体的发生是非常罕见的,据现有文献报道,迄今为止仅有9例散发病例(详见表1),其中1例为产后诊断的患者,8例为产前病例,多数产前诊断指征为孕妇高龄妊娠。

2.2 临床特征 产前和产后的临床表现度差异性较大,从表型正常到多发性先天畸形或胎儿宫内死亡均有报道。汇总文献报道,嵌合型4号染色体三体的临床特征可能表现为宫内生长受限、出生低体重、先天性心脏畸形、特征性拇指发育异常、皮肤异常色素沉着、轻度运动和语言发育迟缓等。

2.2.1 产前绒毛活检 文献一共报道了3例提示嵌合型4号染色体三体,Kuchinka等^[11]报道1例绒毛活检核型分析为47,XX,+4[15]/46,XX[5],后续羊水核型分析正常,但孕29周时提示羊水过少合并胎儿宫内生长受限,于妊娠30周胎死宫内,引产后行DNA等位基因连锁分析证实胎儿存在母源性UPD(4);另1例产前绒毛活检核型分析为47,XX,+4[2]/46,XX[28],孕妇拒绝羊水检查,孕期超声随访未见异常,于妊娠38周分娩一女婴,产后胎盘

组织DNA等位基因连锁分析提示为双亲来源,外周血检查未发现4号染色体三体细胞,考虑为限制性胎盘嵌合(confined placental mosaicism,CPM)可能,随访至1岁时整体发育尚在正常范围内。Wiczorek等^[12]报道了1例产前绒毛活检使用长期培养法核型分析为47,XX,+4[16],而随后的羊水检查核型分析则为47,XY,+4[2]/47,XY,+6[2]/46,XY[8](6号染色体三体细胞仅在一线培养发现),该胎儿孕早期超声表现为中度水肿,孕16周时水肿消退,出生时表现为体重/身长/头围均小于-2.5SD、右拇指发育不良、低耳位,小下颌、右侧腹股沟疝、动脉导管未闭、右腿皮肤色素沉着异常以及运动发育轻度异常。产后脐带血和外周血核型分析均正常,皮肤活检提示47,XY,+4[49]/47,XY,+6[2]/46,XY[49],由于6号染色体三体细胞仅存在于2%的皮肤组织,考虑与临床表现相关性不大。

2.2.2 产前羊水核型分析 文献报道了5例嵌合型4号染色体三体。Marion等^[2]在1990年报道了首例,羊水核型为47,XX,+4[19]/46,XX[43],三体细胞嵌合比例为31%,后续脐血核型分析正常,产后脐带血、外周血核型均正常,但胎盘组织、手臂皮肤和口腔黏膜细胞均检出不同比例的嵌合异常。孕期系统超声评估基本正常,于妊娠38周剖腹产,出生时体重、身长均低于第5百分位,可见多发异常,如大理石纹皮、前额突出、低耳位、右手拇指阙如、室间隔缺损、短颈、漏斗胸,随访至1岁无明显发育落后。Brady等^[13]更新了该患儿14岁时的随访情况,患儿存在轻度发育异常,智力发育处于正常偏低水平,体格发育处于正常第5~10百分位。Hsu等^[14]报道了1例羊水产前诊断提示10%的三体嵌合比例(47,XY,+4[2]/46,XY[18]),产前超声未见异常,产前脐血核型分析及荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization,FISH)检查均正常,产后包皮、胎盘组织检查亦未见异常,随访至1岁发育正常。Zaslav等^[15]报道1例羊水核型分析47,XY,+4[3]/46,XY[33],孕期超声未见异常,足月分娩后行脐血、外周血、包皮、脐带核型分析均正常,FISH实验在羊水样本中检出8%的4号染色体三体细胞、脐带成纤维细胞约2%的4号染色体三体

细胞,脐血 FISH 分析 100 个细胞核均正常。患儿出生体重、身长、头围均正常,随访至 1 岁发育正常。Chen 等^[16]报道了 1 例妊娠 21 周胎儿法洛四联症,羊水诊断为 47,XX[4]/46,XX[16],引产后胎盘、羊膜、脐带、胎儿肝脏、肺、皮肤均证实为嵌合体,但脐带血正常。引产胎儿外观眼距宽、低位畸形耳、小下颌、拇指末端指节重复、脚趾重叠,尸体解剖证实心脏法洛四联症,胎儿 DNA 等位基因连锁分析证实 4 号染色体三体来源于父亲减数分裂 I 期的同源染色体不分离。Bouman 等^[17]报道了 1 例孕 34 周因胎儿宫内生长受限、鼻骨发育不良、可疑心脏扩张性心肌病行羊水比较基因组芯片检查检出 14% 的 4 号染色体三体嵌合,培养后羊水 FISH 未检出 4 号染色体三体细胞,产后口腔黏膜 FISH 检出 13% 的 4 号染色体三体细胞,患儿出生体重、身长、头围均小于 -2.5 SD,肌张力低、鼻梁宽、小腭、右拇指近侧骨发育不良,2 个月时检查提示心脏双侧心室肥厚、冠状动脉扩张等,随访至 17 个月运动和语言发育稍有迟缓,右手拇指发育轻微异常。

2.2.3 产后病例 Lal 等^[18]报道 1 例 2 岁的儿童因皮肤科诊断为“线状和漩涡状痣样过度黑色素沉着病”,行染色体检查外周血淋巴细胞核型正常,但皮肤组织活检为 47,XY,+4[40]/46,XY[60],临床表现除皮肤改变外还合并运动功能亢进和语言发育障碍、热性惊厥,患儿经语言功能训练 3 岁时评估语言发育取得了比较好的疗效。

2.3 实验室检查 产前绒毛、羊水,或产后胎盘、脐带,以及皮肤等组织均可选择进行核型分析了解嵌合比例,4 号染色体三体细胞在血液组织中尚未有检出的报道,在皮肤等成纤维细胞中检出率较高,故对于嵌合型 4 号染色体三体不建议单独使用脐血,或外周血进行核型分析或验证检查。产前绒毛活检提示嵌合型 4 号染色体三体时应进一步进行羊水复核以排除 CPM,可选择羊水培养核型分析、原始羊水细胞 SNP array 和 FISH 间期核联合检查,并建议同时行等位基因连锁分析排查 UPD 风险。对产前胎儿建议进行详细的超声评估,4 号染色体三体细胞嵌合比例较低时产前超声表现可能正常,产后多组织成纤维细胞核型分析结合 FISH 检查可进一步

核实嵌合比例。产后疑似病例可直接行皮肤组织活检进行核型分析或 FISH 检查。

2.4 治疗与预后 嵌合型 4 号染色体三体患者临床表型差异性较大,需要根据其产后表型制定相应的治疗方案,若存在语言或智力发育迟缓可以进行特殊教育和语言训练。在产前检查发现胎儿为嵌合型 4 号染色体三体时预后评估较为复杂,需了解是否为 CPM、4 号染色体三体体细胞嵌合比例、胎儿系统超声检查、是否存在 UPD 等多方面进行综合评估。

2.5 再发风险评估 目前产前检出的嵌合型 4 号染色体三体多为散发病例,且与高龄妊娠相关,提示母亲高龄是一个独立的高危因素,但再发风险极低。

3 4 号染色体单亲二体

3.1 产生机制和发生率 UPD 是指一对同源染色体均来自父亲或者母亲一方,可以进一步分为单亲同二体(uniparental isodisomy, iUPD)和单亲异二体(uniparental heterodisomy, hUPD),其中 iUPD 是指 2 条染色体均来自同一亲本的同一染色体,而 hUPD 指来自同一亲本的 2 条同源染色体,UPD 的发生常见于三体自救。迄今为止,整条 4 号染色体 UPD 文献报道的例数不多,其中母源性 15 例、父源性 3 例、来源未知的 2 例,产前病例共 4 例(详见表 2),均为散发病例。

3.2 临床特征 除了一个父源性表达的印记基因 *NAP1L5* 外,4 号染色体上没有其他明确的印记基因。目前没有关于 *NAP1L5* 与印记疾病相关性的报道。已报道的 UPD(4)具有表型的患者绝大多数是由于隐性基因暴露导致(详见表 3)。在这些病例中,有 7 例经外显子测序检测证实是由于位于 4 号染色体上的隐性遗传基因纯合突变导致的单基因病,所涉及的基因有 *WFS1* (4p16.1)、*SGCB* (4q12)、*PKD2* (4q22.1)、*PPM1K* (4q22.1)、*MT-TP* (4q23)、*FGA* (4q31.3) 和 *FGB* (4q31.3)(参考基因组 GRCh37/hg19)。在这 7 个病例中,3 例为 iUPD(4),其余 4 例为 iUPD(4)合并 hUPD(4),且致病基因位于 iUPD(4)区域内。其余未明确致病原因的病例主要表现为抑郁症、智力低下或自闭症等

表1 已报道嵌合型4三体病例汇总表

序号	核型分析				产前指征	产前超声	妊娠结局	产后表型	文献来源
	产前绒毛	产前羊水	产前脐血	产后验证					
1	-	47,XX,+4[19]/46,XX[43]	脐血:46,XX[100]	核型分析:产后脐血(50细胞)正常外周血(52细胞)正常右前臂皮肤47,+4(56)/46(44)左前臂皮肤47,+4(49)/46(51)胎盘位点1:47,+4(18)/46(42)胎盘位点2:47,+4(34)/46(30)口腔黏膜 FISH 左侧 2/362 口腔黏膜 FISH 右侧 20/328	AMA, 38岁	28周前超声未见异常;晚期超声提示较正常孕周偏小,未具体描述	38周剖腹产,女	出生体重、身长均<第5百分位;多发异常(大理石色皮、前额突出、低耳位、右手拇指阙如、室间隔缺损、短颈、漏斗胸);随访至1岁无明显发育落后;随访至14岁存在轻度发育异常,智力发育处于正常偏低水平,体格发育也是处于正常第5~10百分位	[2,13]
2	-	47,XY,+4[2]/46,XY[18]	脐血:46,XY[150] FISH 正常(100核)	包皮核型分析:46,XY[20]包皮 FISH 正常(460核)胎盘正常,6点,FISH(2841核)	AMA, 41岁	正常	活产,男	随访至1岁正常	[14]
3	-	47,XY,+4[3]/46,XY[33]	-	核型:脐血(50细胞)、外周血(50细胞)、包皮(50细胞)、脐带成纤维细胞(50细胞)均正常;FISH 三体细胞:羊水 4/50、脐血 0/100、脐带成纤维细胞 2/102	AMA, 39岁	19周和23周超声均未见异常	37周分娩,男	出生体重、身长、头围均正常随访至1岁正常	[15]
4	47,XX,+4[15]/46,XX[5]	46,XX[30]	-	UPD(4)mat	父母焦虑,母亲年龄34岁、父亲年龄42岁	孕17周超声正常,孕29周胎儿IUGR、羊水过少	孕30周胎死宫内	引产胎儿大小约相当于26周大小,未见明显发育畸形	[11]
5	47,XX,+4[2]/46,XX[28]	拒绝羊水穿刺	-	产后胎盘组织等位基因连锁分析提示双亲来源,且无明显剂量差异,提示4号染色体三体细胞处于低水平嵌合;产后血液未见三体细胞	AMA, 42岁;易位携带者 t(10;15)(q22.3;q26.1)	超声检查未见异常	38周活产,女,随访至1岁正常	出生时肌张力稍高随访至1岁正常产后未发现异常的4三体细胞,不排除限制性胎盘嵌合可能	[11]
6	47,XY,+4[16]	47,XY,+4[2]/47,XY,+6[2]/46,XY[8]	-	核型分析脐带血:46,XY[100];核型分析外周血:46,XY[50];皮肤活检:47,XY,+4[49]/47,XY,+6[2]/46,XY[49]	AMA, 39岁	早期超声胎儿中度水肿,孕16周水肿消失;后期每4周一次超声仅提示胎儿较孕周偏小1周	40周剖腹产	出生体重、身长、头围均<-2.5 SD;右拇指发育不良、低耳位,小下颌、右侧腹股沟疝、动脉导管未闭、右腿皮肤色素沉着异常,运动发育轻度异常6-三体细胞仅存在于2%的皮肤组织,考虑与临床相关性不大	[12]
7	-	孕21周羊水核型:47,XX,+4[4]/46,XX[16]孕23周重抽羊水:47,XX,+4[4]/46,XX[19]	-	引产后核型分析:羊膜:47,XX,+4[40]肝脏:47,XX,+4[11]/46,XX[29]肺:47,XX,+4[8]/46,XX[32]皮肤:47,XX,+4[9]/46,XX[31]胎盘:47,XX,+4[31]/46,XX[9]脐带:47,XX,+4[8]/46,XX[32]脐带血:46,XX[30]引产胎儿DNA连锁分析证实4号染色体三体来源于父亲减数分裂1期同源染色体不分离	29岁,孕妇焦虑孕21周羊穿	23周超声提示胎儿心脏法洛四联症	孕24周终止妊娠	引产胎儿:外观宽眼距、低位畸形耳、小下颌、拇指末端指节重复、脚趾重叠,尸体解剖证实心脏法洛四联症,其他器官不明显	[16]

续表

8	—	羊水 aCGH (未培养): 14%嵌合 4 三体羊水分歧; 培养后细胞正常 0/217	口腔黏膜 FISH: 26/204 外周血正常; 0/200(FISH+array, 未培养)0/100(培养后)	AMA, 36 岁孕 34 周 2 天超声提示胎儿 IU-GR、轻度短头畸形、鼻骨发育不良、扩张性心肌病	胎儿 IUGR、轻度短头畸形、鼻骨发育不良、扩张性心肌病	孕 35 周 1 天剖宫产(臀位、胎心减慢)	出生体重、身长、头围均 <-2.5 SD, 肌张力低、鼻梁宽、小腭、右拇指近侧骨发育不良; 2 个月时检查提示心脏双室肥厚、冠状动脉扩张等。随访至 17 个月运动和语言发育稍有迟缓, 右手拇指发育轻微异常	[17]
9	—	—	外周血淋巴细胞核型正常皮肤活检: 47, XY, +4[40]/46, XY[60]	—	—	—	2 岁患儿, 诊断为“线状和漩涡状痣样”过度黑色素沉着病”, 合并运动亢进和语言发育障碍, 热性惊厥病史, 脑电图正常	[18]

注: AMA 高龄孕妇; aCGH 比较基因组杂交基因芯片; mat 母系来源

表 2 已报道 UPD(4) 病例统计表

检测结果	母源		父源		来源未知	
	有表型	无表型	有表型	无表型	有表型	无表型
核型正常(例)	6	1	3	0	1	0
核型异常(例)	2	2	0	0	1	0
核型未检测(例)	4	0	0	0	0	0

表 3 已报道 UPD(4) 病例汇总表

序号	来源	表型或产前超声发现	产前/产后	结局/预后	检测方法及其结果	文献来源
1	母源	无表型	产前	1 岁内未见异常	羊水核型: 46, XY 羊水 CMA: 未见致病性 CNV; iUPD(4), 母源羊水 WES: 未见明确致病变异	[19]
2	母源	无表型	产后	成人, 女性, 多次流产史	核型: 46, XX, i(4)(p10), i(4)(q10)	[20]
3	母源	无表型	产前	出生时无表型	绒毛: 47, XY, +4 羊水核型: 46, XY	[21]
4	母源	重度抑郁症, 家系中有两名兄弟患有精神分裂症	产后	成年女性, 已生育两个小孩	CMA: iUPD(4), 母源	[21]
5	母源	轻度智力低下和语言延迟	产后	10 岁男孩	CMA: iUPD(4), 母源微卫星分析: 验证母源 UPD	[22]
6	母源	先天性纤维蛋白原缺乏, AR, 致病基因 FGA 位于 4q31.3	产后	>1 岁女性	Sanger 测序+长片段 PCR: FGA 基因 15kb 纯合缺失, 包括 5 号外显子及其下游, 遗传自母亲, 父亲没有该位点。微卫星亲子鉴定: 2, 3, 4, 8, 11, 12, 16, 18, 19, 21 号染色体位点, 亲生 4 号染色体微卫星 STR 分析: iUPD(4), 母源(23 个位点)	[23]
7	母源	肢带型肌营养不良 2E 型(LGMDs), AR, 致病基因 SGCB 位于 4q12	产后	22 岁男性	Sanger 测序: SGCB 基因 c.452C>G (p.T151R) 纯合突变, 遗传自母亲, 父亲未检测到该突变微卫星分析: 母源 UPD(4), 4p13 位点为 iUPD, 4q32.1 和 4q35.2 位点为 hUPDCMA: 4p15.2-q12 区域约 30.6Mb LOH, 包含 SGCB 基因	[24]
8	母源	常染色体显性遗传多囊肾(ADPKD), 致病基因 PKD1 位于 16p13.3, PKD2 位于 4q22.1	产后	新生儿多囊肾, 发育迟缓, 余正常。	PKHD1 基因(ARPKD)测序: 未见致病突变 PKD1 和 PKD2 基因测序: PKD2 基因 c.1967T>G (p.Leu656Trp) 纯合突变多重 STR 证实为亲生, 但 4 号染色体位点遗传了两个母源信号 SNP array: iUPD(4)+hUPD(4), 母源	[25]

续表

9	母源	先天性低纤维蛋白原血症, AR, 致病基因 <i>FGB</i> 位于 4q31.3	产后	11 岁男性	Sanger 测序; <i>FGB</i> 基因 c. 6977G>A 纯合突变, 遗传自母亲, 父亲未检测到该突变。核型: 46, XY 微卫星分析: iUPD(4)+hUPD(4), 母源 SNP array: iUPD(4) 有两个区域, 分别为 4pter-p15.33 和 4q31.21-q32.3	[26]
10	母源	无 β 脂蛋白血症, AR, 致病基因 <i>MTTP</i> 位于 4q24	产后	2 个月时发育不良, 体重过轻, 呕吐, 腹泻, 血脂浓度低。	Sanger 测序; <i>MTTP</i> 基因 c. 2342+2dupT 纯合突变, 跳跃 17 号外显子。遗传自母亲, 父亲未检测到该突变。微卫星分析: iUPD(4)(4q12-26) 和 hUPD(4), 母源	[27]
11-12	母源	先天性心脏病, 2 例	产后	—	WES 数据再分析: 先天性心脏病儿童 WES 数据在分析, 发现其中 2 例存在 hUPD(4), 母源	[28]
13	母源	发育迟缓、语言障碍	产后	4 岁 8 月女性	核型: 46, XX, inv(4)(p15.2q12) mat, inv(4)(p15.2q12) mat, 纯合臂间倒位, 其母亲是倒位携带者	[29]
14	母源	17 周 B 超正常, 29 周宫内生长受限、羊水过少, 30 周胎死宫内	产前	引产	核型: 绒毛: 47, XX, +4(15/15); 46, XX(5/5, 培养基) 羊水: 46, XX(30/30) FISH; 37% 胎盘滋养层细胞三体嵌合微卫星分析: chr4 位点, 胎儿组织中无父源信号, 胎盘滋养层细胞和绒毛膜间质细胞存在父源信号, 排除非亲生。未检测母亲样本。胎儿为母源 UPD(4)	[29]
15	母源	Wolfram 综合征, 致病基因 <i>WFS1</i> 位于 4p16.1。患儿 6 岁以前临床诊断为儿童糖尿病	产后	10 岁女性	测序: <i>WFS1</i> 基因存在 c. 1348_1350delinsTAG (p. His450*) 纯合突变。遗传自母亲, 父亲未检测到该突变。SNP array 和微卫星分析: iUPD(4), 母源	[30]
16	父源	产前: 羊水过多、肾脏异常; 产后: 肾功能异常、高额头、小脸裂、手脚“粗糙”、远端趾骨突出、宽膝盖, 精神运动发育正常	产前	活产	核型: 46, XYCMA: 46, XY. UPD(4) pat. arr SNP 4p16.2q35.2(19099-191167888)hmz	[31]
17	父源	枫糖尿症 (MSUD), 表型较轻, 候选致病基因 <i>PPM1K</i> 位于 4q22.1	产后	21 岁女性, 新生儿筛查时发现亮氨酸和异亮氨酸浓度增高	SNP array: 整条 4 号染色体 LOHSanger 测序: <i>BCKDHA</i> , <i>BCKDHB</i> , <i>DBT</i> 和 <i>DLD</i> 基因均未未见致病突变, <i>PPM1K</i> 基因存在 c. 417_418delTA 纯合突变, 遗传自父亲, 母亲未见该位点突变	[32]
18	父源	自闭症, <i>chiar</i> 畸形 (I 型)	产后	4 岁女性	核型: 46, XXUPD(4) 父源, 未见数据	[21]
19	来源未知	复发性抑郁队列, 含正常对照。无表型, 可能有神经分裂症, 无法确定。2 例	产后	成人	复发性抑郁队列核型和 CNV 分析: 2 例存在 iUPD(4), 来源未知	[33]
20	来源未知	脊柱侧凸, 肝肿大, 慢性淋巴细胞性甲状腺炎, 无尿	产后	13 岁女性	核型: 46, X, der(X)t(X;4)(p22.33;q24) iUPD(4), 来源未知, 检测方法未知	[34]

注: UPD: uniparental disomy, 单亲二体; CMA: chromosomal microarray analysis, 染色体微阵列分析; iUPD: uniparental isodisomy, 单亲同二体; hUPD: uniparental heterodisomy, 单亲异二体; SNP array: single nucleotide polymorphism array, 单核苷酸多态性基因芯片; AR: autosomal recessive, 常染色体隐性遗传; AD: autosomal dominant, 常染色体显性遗传; pat: 父系遗传

遗传异质性很高的疾病, 因未行进一步的分子检测, 故无法确定 UPD(4) 是否是导致其表型的原因。已报道的 15 例母源性 UPD(4) 中, 3 例为产前病例, 其中 1 例因胎死宫内引产, 其余 2 例顺利出生且出生时外观无异常; 12 例为儿童或成人病例, 仅 1 例无临床表现, 其余均表现出临床症状且彼此之间症状并不重叠。3 例父源性 UPD(4) 病例中, 1 例产前表现为羊水过多和肾脏异常, 其余 2 例为具临床表型的现症患者。此外, 还有 2 例 UPD(4) 患者未明确 UPD 的来源。已报道的 4 例产前 UPD(4) 病例中, 有 2 例孕期 B 超显示胎儿存在异常, 其中 1 例胎儿

17 周 B 超检测时未发现异常, 但在 29 周时出现了宫内生长受限和羊水过少, 随后在 30 周胎死宫内^[11]。引产后遗传学检测发现存在 4 号染色体三体的胎盘嵌合, 嵌合比例为 37%, 胎儿存在母源性 UPD(4), 但未进行全外显子测序检测, 因此无法明确是否是由于该 UPD 区域的隐性基因纯合突变导致的胎儿异常。另 1 例胎儿产前 B 超显示存在羊水过多和肾脏异常, 染色体核型分析显示胎儿为正常男性核型, 染色体微阵列芯片分析 (chromosomal microarray analysis, CMA) 检测发现胎儿存在父源性 UPD(4), 孕妇决定继续妊娠, 患儿出生后表现出

肾功能异常、高额头、小睑裂、手脚“粗糙”、远端趾骨突出、宽膝盖等畸形,精神运动发育正常,未进行全外显子测序检测^[19]。另外 2 例携带有母源性 UPD(4)的胎儿孕期 B 超未见异常,均已出生,且出生时未见明显畸形。

3.3 治疗与预后 携带 UPD(4)的患者彼此之间没有表型重叠,不同临床表型的患者其治疗与预后各不相同,应对其特有疾病进行对症治疗。

3.4 再发风险评估 UPD(4)属于新发染色体变异,再发风险极低,接近正常人群。在产前诊断中,胎儿检出 UPD(4)时,其预后评估较为复杂,需综合系统超声检查、UPD 的种类、是否合并胎盘 4 号染色体三体、是否在 UPD 区域内携带有隐性基因纯合突变等多方面进行综合评估。

4 小结

4 号染色体非整倍体异常的发生概率是极低的,笔者汇总广西壮族自治区妇幼保健院 2014~2018 年期间共约 3 万例的产前绒毛、羊水和脐血病例,均未检出 4 号染色体三体或嵌合型 4 号染色体三体核型;在 282 例流产绒毛的芯片检测中发现异常核型 171 例,其中 3 例为 4 号染色体三体,占染色体异常总数的 1.8%(3/171),与国外文献报道的发生率基本一致。完全型 4 号染色体三体为致死性异常,嵌合型 4 号染色体三体偶尔能在产前病例中发现,但胎儿预后的评估需要对嵌合比例和嵌合部位进行详细分析并结合系统超声检查进行综合评估,临床特征可能表现为宫内生长受限、出生低体重、先天性心脏畸形、特征性拇指发育异常、皮肤异常色素沉着、轻度运动和语言发育迟缓等。当实验室检出 UPD(4)时需要警惕 4 号染色体上隐性遗传基因纯合突变导致相应疾病的风险。

参考文献

- [1] HASSOLD T. Mosaic trisomies in human spontaneous abortions[J]. *Hum Genet*, 1982, 61(1):31-35.
- [2] MARION JP, FERNHOFF PM, KOROTKIN J, et al. Pre- and postnatal diagnosis of trisomy 4 mosaicism[J]. *Am J Med Genet*, 1990, 37(3):362-365.
- [3] CARR DH. Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1967, 97(3):283-293.
- [4] KALOUSEK DK. Anatomic and chromosome anomalies in specimens of early spontaneous abortion: seven-year experience[J]. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1987, 23(1):153-168.
- [5] CHOI TY, LEE HM, PARK WK, et al. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2014, 57(6):518-525.
- [6] GRANDE M, BORRELL A, GARCIA-POSADA R, et al. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(10):3109-3117.
- [7] VAN ALLEN MI, RITCHIE S, TOI A, et al. Trisomy 4 in a fetus with cyclopia and other anomalies [J]. *Am J Med Genet*, 1993, 46(2):193-197.
- [8] WARBURTON D, KLINE J, STEIN Z, et al. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions[J]. *Am J Hum Genet*, 1987, 41(3):465-483.
- [9] JACOBS PA. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1,500 karyotyped spontaneous human abortions [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013, 97(7):487-488.
- [10] FIRTH HV, HURST JA. Oxford desk reference clinical genetics[M]. New York:Oxford University Press,2005.
- [11] KUCHINKA BD, BARRETT IJ, MOYA G, et al. Two cases of confined placental mosaicism for chromosome 4, including one with maternal uniparental disomy[J]. *Prenat Diagn*, 2001, 21(1):36-39.
- [12] WIECZOREK D, PROTT EC, ROBINSON WP, et al. Prenatally detected trisomy 4 and 6 mosaicism—cytogenetic results and clinical phenotype[J]. *Prenat Diagn*, 2003, 23(2):128-133.
- [13] BRADY AN, MAY KM, FERNHOFF PM. Mosaic trisomy 4: Long-term outcome on the first reported liveborn[J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 132a(4):411-413.
- [14] 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.
- [15] ZASLAV AL, BLUMENTHAL D, WILLNER JP, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 4 mosaicism [J]. *Am J Med Genet*, 2000, 95(4):381-384.

- [16] CHEN CP, CHERN SR, LEE CC, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular findings of prenatally diagnosed mosaic trisomy 4[J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(1):38-44.
- [17] BOUMAN A, VAN DER KEVIE-KERSEMAEKERS AM, HUIJSDENS-VAN AMSTERDAM K, et al. Trisomy 4 mosaicism; Delineation of the phenotype[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170a(4):1040-1045.
- [18] LAL K, DI LERNIA V. Linear and whorled naevoid hypermelanosis in a patient with trisomy 4 mosaicism [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2015, 40(1):45-47.
- [19] LIU W, ZHANG H, WANG J, et al. Prenatal diagnosis of complete maternal uniparental isodisomy of chromosome 4 in a fetus without congenital abnormality or inherited disease-associated variations [J]. *Mol Cytogenet*, 2015, 8:85.
- [20] LINDENBAUM RH, WOODS CG, NORBURY CG, et al. An individual with maternal disomy of chromosome 4 and iso(4p) and iso(4q) [J]. *Am J Hum Genet*, 1991, 49suppl: A285.
- [21] Liehr T. From human cytogenetics to human chromosomics [J]. *Int J Mol Sci*, ? 2019, 20(4):826.
- [22] PALUMBO P, PALUMBO O, LEONE MP, et al. Maternal uniparental isodisomy (iUPD) of chromosome 4 in a subject with mild intellectual disability and speech delay[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167a(9):2219-2222.
- [23] SPENA S, DUGA S, ASSELTA R, et al. Congenital afibrinogenaemia caused by uniparental isodisomy of chromosome 4 containing a novel 15-kb deletion involving fibrinogen Aalpha-chain gene[J]. *Eur J Hum Genet*, 2004, 12(11): 891-898.
- [24] COTTRELL CE, MENDELL J, HART-KOTHARI M, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 4 in a patient with limb-girdle muscular dystrophy 2E confirmed by SNP array technology[J]. *Clin Genet*, 2012, 81(6):578-583.
- [25] LOSEKOOT M, RUIVENKAMP CA, THOLENS AP, et al. Neonatal onset autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in a patient homozygous for a PKD2 missense mutation due to uniparental disomy[J]. *J Med Genet*, 2012, 49(1):37-40.
- [26] DING Q, OUYANG Q, XI X, et al. Maternal chromosome 4 heterodisomy/isodisomy and Bbeta chain Trp323X mutation resulting in severe hypodysfibrinogenaemia[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(4):654-661.
- [27] AMINOFF A, GUNNAR E, BARBARO M, et al. Novel mutations in microsomal triglyceride transfer protein including maternal uniparental disomy in two patients with abetalipoproteinemia[J]. *Clin Genet*, 2012, 82(2):197-200.
- [28] MANHEIMER KB, PATEL N, RICHTER F, et al. Robust identification of deletions in exome and genome sequence data based on clustering of Mendelian errors [J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(6):870-881.
- [29] CARPENTER NJ, SAY B, BARBER ND. A homozygote for pericentric inversion of chromosome 4 [J]. *J Med Genet*, 1982, 19(6):469-471.
- [30] PAPADIMITRIOU DT, MANOLAKOS E, BOTHOU C, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 4 and homozygous novel mutation in the WFS1 gene in a paediatric patient with Wolfram syndrome[J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(5):433-435.
- [31] FAAS BH, VAN DER BURGT I, KOOPER AJ, et al. Identification of clinically significant, submicroscopic chromosome alterations and UPD in fetuses with ultrasound anomalies using genome-wide 250k SNP array analysis [J]. *J Med Genet*, 2010, 47(9):586-594.
- [32] OYARZABAL A, MARTINEZ-PARDO M, MERINERO B, et al. A novel regulatory defect in the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex due to a mutation in the PPM1K gene causes a mild variant phenotype of maple syrup urine disease[J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(2):355-362.
- [33] RUCKER JJ, TANSEY KE, RIVERA M, et al. Phenotypic association analyses with copy number variation in recurrent depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(4):329-336.
- [34] POTLURI V, BURNSIDE R, PASION R, et al. Apparent fetal developmental correction of partial monosomy 4 secondary to possible inheritance of a single translocation derivative [C]. Abstracts of the 64th annual meeting of the American Society of Human Genetics, 2014:814.

(收稿日期:2020-04-10)

编辑:熊诗诣