

产前诊断完全性 14-三体嵌合体综合征胎儿 1 例及相关病例分析

李雪齐[#] 雷玲[#] 陈宏蕊 杨松玲 陈科^{*}

(重庆市妇幼保健院 生殖与遗传研究所、人类胚胎工程重庆市重点实验室、重庆市生殖医学临床研究
研究中心,重庆 400013)

【中图分类号】 R714.55 【文献标识码】 B

胚胎染色体异常是导致早期胚胎停育、自然流产最主要的原因,三体型是染色体数目异常最常见的类型,主要是由于胚胎减数分裂、细胞有丝分裂过程中染色体不分离或姐妹染色单体过早分离导致,有丝分裂中染色体错误分离导致至少存在两种细胞系而形成嵌合体。嵌合体的临床表型通常取决于嵌合体形成的早晚、异常细胞系在不同组织、器官中所占比例的大小。临床常见的常染色体三体包括 21-三体、18-三体和 13-三体,并由此引发的综合征。14-三体为致命性染色体疾病,14-三体嵌合体可存在活产儿中,是一种极罕见的染色体疾病,有完全性 14-三体综合征和部分性 14-三体综合征,本文报道 1 例孕 23 周产前检查提示为完全性 14-三体嵌合体胎儿并进行了相关文献分析,为 14-三体嵌合体综合征的产前诊断、遗传咨询提供参考。

1 临床资料

孕妇年龄 24 岁,GIP0 史,平素月经规律,自然受孕,孕 23 周系统 B 超检查提示胎儿发育迟缓,外生殖器外观异常,左侧脑室增宽,羊水增多,心脏彩超示胎儿心胸比增大,心轴左偏,右心增大,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示胎儿尿道下裂、左侧脑室增宽、中央帆腔。经遗传咨询签署知情同意书后行羊膜腔穿刺术,羊水细胞经原代培养并 G 显带核型分析检测结果为 mos 47,XX,+

14[3]/46,XX[17](图 1A),胎儿羊水细胞染色体微阵列(chromosomal microarray analysis, CMA)检测未见染色体异常变异(图 1C),因羊水染色体核型和 CMA 结果不一致,因此建议行胎儿脐带血穿刺检测。脐血培养染色体核型分析检测结果为 mos 47,XX,+14[5]/46,XX[95](图 1B)。实验结果结合临床特征,提示胎儿为完全性 14 号染色体三体嵌合体综合征。孕妇否认孕期放射线、毒物接触史,否认服用致畸药物,夫妻双方染色体核型检查正常,无智力低下、先天畸形或遗传性疾病等病史。最终,孕妇自主选择终止妊娠,因未在本院选择终止妊娠手术,所以未能对胎儿组织和胎盘组织进行进一步检测。

2 讨论

14 号染色体包含的基因组占整个人类基因组的 3%左右,涵盖了 1000 多个基因。14-三体有完全性 14-三体和部分性 14-三体,完全性 14-三体是指个体所有有核细胞均含 3 条完整的 14 号染色体,若为不完整的 3 条 14 号染色体则为部分性 14-三体。嵌合型 14-三体则是指个体中部分细胞是正常二倍体细胞,另一些则是 14-三体细胞的嵌合核型。14-三体嵌合体综合征大多由于合子有丝分裂期错误导致部分细胞形成三体,而另一部分细胞维持正常二倍体,从而形成嵌合;也可能因减数分裂错误而形成的三体细胞,随后部分发生三体自救,将多余的 1 条染色体丢弃而产生了正常细胞系,从而形成正常二倍体细胞和三体细胞的嵌合。胎儿 14-三体核型主要见于部分性 14-三体和完全性 14-三体嵌合型,完全

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.03.013

[#] 并列第一作者

^{*} 通信作者:陈科, E-mail: johnkye@163.com

的14-三体核型不能存活,仅见于自然流产物中。即使嵌合型14-三体临床上也十分罕见。Murken等^[1]1970年首次报道了14-三体嵌合体综合征活产儿。据查阅,目前关于产后14-三体嵌合体相关病例报道约30多例^[3],产后完全性14-三体嵌合体综合征胎儿21例^[2],产前提示胎儿为14-三体患儿的

文献报道仅10例。

Rodrigues等^[2]总结分析完全性14-三体嵌合体患儿最常见临床特征为生长迟缓,存在于95%的病例中,其次为心脏缺陷76%,发病率男女比例有女性高于男性趋势,存活年龄约为1天~15岁,

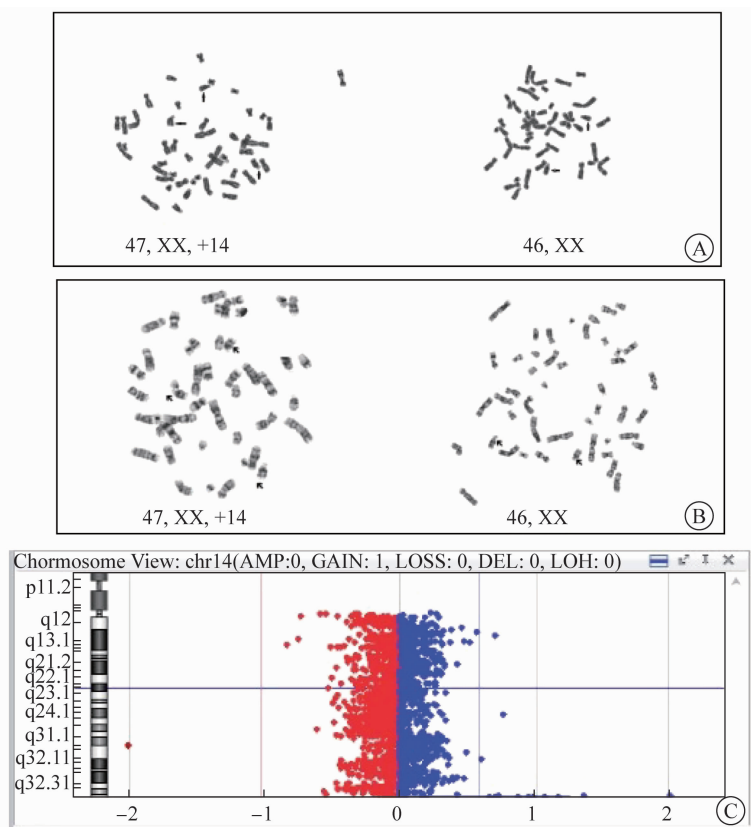


图1 胎儿实验室检测结果

A. 胎儿羊水细胞染色体核型结果:mos 47,XX,+14[3]/46,XX[17];B. 胎儿脐血染色体核型结果:mos 47,XX,+14[5]/46,XX[95];C. 胎儿羊水细胞CMA结果未见异常

Massara等^[3]总结分析了34例14-三体嵌合体综合征患儿临床特征:异常睑裂(79%),生长迟缓(76%),心脏缺陷(75%),扁平宽鼻梁(63%),低位耳畸形(63%),发育缓慢(61%),肢体畸形(61%),前额突出宽阔(52%),短颈(51%),皮肤色素沉着(48%),泌尿生殖器异常(45%),身体/脸不对称(42%),张力减退(39%),听力问题(24%),小头畸形(21%),髋关节问题(18%),表明14-三体嵌合体综合征患儿临床特征表现多样,缺乏典型性,且临床畸变严重程度和14-三体嵌合比例不成正相关^[4-6]。本文报道病例胎儿早期未发现明显异常,晚期B超提示羊水增多,胎儿泌尿生殖系统、心脏异常,发育

迟缓及左侧脑室增宽,表现为14-三体综合征的共性,同时发现该嵌合型14-三体胎儿头围稍大,头巾征、中央帆腔的特性,尚未见文献报道,这为进行14-三体诊断提供了一个参考指标。

本文病例羊水穿刺检测结果提示胎儿为低比例完全性14-三体嵌合体,CMA检测提示无异常,后经脐血穿刺验证,胎儿脐血核型与羊水核型一致,结合B超及MRI结果,临床提示该胎儿为1例罕见低比例完全性14-三体嵌合体胎儿。总结分析以往相关文献报道,即关于产前经羊水穿刺培养羊水细胞染色体核型分析提示胎儿为14-三体综合征患儿病例11例(包含本文所报道病例,表1)^[6,8,10-13],探讨

14-三体嵌合体发生与孕妇年龄的相关性、机制、嵌合细胞分布情况及诊断手段。

三体型染色体异常主要是由于胚胎减数分裂或细胞有丝分裂过程中染色体不分离导致或其姐妹染色单体过早分离导致。随着年龄的增加染色体发生错误分离的几率越高。表 1 中 10 例孕妇均为高龄妊娠(≥35 岁),而本文病例孕妇年龄为 24 岁,提示适龄孕妇也存在染色体数目异常的风险。14-三体嵌合体在不同组织器官的嵌合发生率及比例存在差异。Rodrigues^[2] 和 Dugoff^[9] 的研究提示纤维细胞

中 14-三体嵌合现象的发生率为 0.5%~16%(平均 5.8±4.8)% ,而外周血比例为 4%~70%之间(平均 20.70±16.29)%^[2]。Chen 等^[7] 比较了脐血与羊水两种胎儿组织对多倍性嵌合体的检测限度,发现利用羊水检出多倍型嵌合体的几率较脐血高。而 Sun^[14] 的研究得出相反的结论,认为脐血更利于嵌合性的检出。我们认为这种差异可能为不同组织的嵌合比例存在差异所致。本文病例分别检测了胎儿羊水和脐血组织,羊水细胞染色体核型提示 14-三体核型比例为 15% ,脐血染色体核型分析提示 14-

表 1 文献报道产前羊水穿刺提示 14-三体嵌合体综合征病例及本文病例分析

| 病例 | 穿刺指征 | 羊水核型 | 验证实验 | 临床结局 |
|----------|---|--|--|---|
| 参考文献[6] | 高龄(38 岁) | 46,XX,i(14q)/46,XX 第一次分析:T14=0%(7cl) 第二次分析:T14=9%(11cl) | 外周血:T14=37%(30 cells) 皮肤:T14=0%(75 cells) | 分娩体重:3100 g,面部畸形,低位耳,皮肤皱褶,双侧内眦皱褶,腭裂,小颌,舌下垂,双侧先天性髋脱位,马蹄内翻足,心室中隔缺损,心房中隔缺损,动脉导管未闭,先天性左肾缺失等,第 5 天死亡 |
| 参考文献[11] | 高龄(35 岁) | 46,XX,dic(14)(p11)/46,XX 第一次穿刺 T14=71.4%(21 cells) 第二次穿刺:T14=60%(30 cells) | 肾脏:T14=4%(50 cells) 卵巢:T14=32%(50 cells) 皮肤:T14=12.9%(31 cells) | 孕 19 周时 B 超显示无明显异常; 终止妊娠:中度微颌,生长略有延迟 |
| 参考文献[12] | | | | |
| 病例 1 | 高龄(35 岁) B 超示胎儿脑积水 | 47,XX,+14/46,XX T14=20%(20 cells) | / | 终止妊娠:胎儿脑积水 |
| 病例 2 | 高龄(38 岁) | 47,XX,+14/46,XX T14=10%(20 cl) | 外周血 T14=0%(53 cells) | 正常活产儿 |
| 病例 3 | 高龄(37 岁) | 47,XX,+14/46,XX T14=28.6%(21 cl) | 脐血 T14=0%(25 cells) | 正常活产儿 |
| 病例 4 | / | 47,XY,+14/46,XY T14=19.0%(58 cells) | | 终止妊娠,异常流产产胎:面部先天性畸形低位耳,指弯曲,马蹄内翻足,髋关节异常等 |
| 病例 5 | 高龄(40 岁) | 47,XY,+14/46,XY T14=14.6%(89 cells) | 外周血 T14=0% 皮肤组织 T14=0% (结合 246 cells) 包皮 T14=0% | 正常活产儿 |
| 参考文献[8] | 高龄(42 岁) CVS 提示胎儿 T14=41.9%(31 cells) | 47,XX,+14/46,XX T14=6.3%(32 cl) Maternal UPD 14 | 胎盘(A): T14=36%(75 cells) 胎盘(B): T14=0%(50 cells) 胎盘(C): T14=100%(50 cells) 羊膜: T14=5.5%(55 cells) | 孕 18 周时宫内死亡,无明显病理特征 |
| 参考文献[13] | 高龄(37 岁) 产前 B 超(孕 14 周):前额突出宽阔,小下巴,颅后窝扩大,右侧畸形足,心脏进气隔 | T14=60%(M) | No UPD 14 | 终止妊娠:又发现小阴茎,尿道下裂 |
| 参考文献[10] | 高龄(39 岁) | 46,XX,+14,der(14;14)(q10;q10)/46,XX T14=23.5%(34 cl) | No UPD 14 脐带血:T14=0%(40 cells) 皮肤:T14=0%(40 cells) 肝脏:T14=22.5%(40 cells) | 产前 B 超(孕 19 周):头小畸形 终止妊娠:头小畸形,大鼻子 |
| 本文病例 | 24 岁 产前 B 超及 MRI 提示胎儿发育异常 | mos 47,XX,+14/46,XX T14=15%(20 cells) | 脐血:T14=5%(100 cells) | 终止妊娠:外生殖器尿道下裂、左侧脑室增宽、中央帆腔、头围稍大、心脏偏大 |

注:T14;trisomy 14;cl;colonies;UPD;uniparental disomy。

三体核型比例为5%，我们认为这种差异可能为不同组织的嵌合比例不同所致。因此，条件允许情况下，建议尽量对不同来源组织进行染色体核型分析检查，以避免漏诊、误诊。

通常胎儿羊水或脐血组织经过培养后因存在细胞优势克隆生长，其结果不能反应嵌合体细胞系的真实比例情况，目前可靠的方法是利用未经培养的胎儿组织进行CMA检查。若发现异常则更能说明嵌合真实情况。本例中羊水细胞核型及脐血核型分析均提示胎儿存在14-三体嵌合异常，CMA检测未发现异常。我们认为可能与CMA采用的探针密度和计算嵌合比例方法相关，由于探针密度较低，结果判定存在差异对低比例的嵌合体不能检出。这也提示我们CMA在低比例嵌合体染色体疾病检测中存在局限性，在产前诊断中，传统细胞学检测技术不可替代，同时强调联合应用现代分子诊断技术相结合进行产前诊断的重要性。

3 结论

3.1 1例产前诊断提示为低比例完全性14-三体嵌合体胎儿病例，并查阅分析相关文献资料，以期对14-三体嵌合体综合征产前诊断、咨询提供参考。

3.2 羊水细胞核型及脐血核型分析均提示胎儿存在14-三体嵌合异常，CMA提示未发现异常，提示我们CMA在低比例嵌合体染色体疾病检测中存在局限性^[9]，在产前诊断中，传统细胞学检测技术不可替代，同时强调联合应用现代分子诊断技术进行产前诊断的重要性。

参 考 文 献

[1] MURKEN JD, BAUCHINGER M, PALITZSCH D, et al. Trisomie D2 bei einem 2 und one-half-jährigen Mädchen (47, XX, 14+) [Trisomy D2 in a 2 and one-half year old girl (47, XX, 14+)] [J]. Humangenetik, 1970, 10(3):254-268.

[2] RODRIGUES MA, MORGADE LF, DIAS LF, et al. CASE-REPORT Low-level trisomy 14 mosaicism in a male newborn with ectrodactyly [J]. Genet Mol Res, 2016, 15(4):10.

[3] MASSARA LS, DELEA M, ESPECHE L, et al. Double autosomal/gonosomal mosaic trisomy 47, xxx/47, xx, +14 in a newborn with multiple congenital anomalies [J]. Cytogenet Genome Res, 2019, 159(3):137-142.

[4] LYNCH MF, FERNANDES CJ, SHAFFER LG, Potocki L. Trisomy 14 mosaicism: a case report and review of the literature [J]. Perinatol, 2004, 24(2):121-123.

[5] VON SNEIDERN E, LACASSIE Y. Is trisomy 14 mosaic a clinically recognizable syndrome?—case report and review [J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A(12):1609-1613.

[6] CHEUNG SW, KOLACKI PL, WATSON MS, et al. Prenatal diagnosis, fetal pathology, and cytogenetic analysis of mosaic trisomy 14 [J]. Prenat Diagn, 1988, 8(9):677-682.

[7] CHEN C P, PENG C R, CHERN S R, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization characterization of mosaicism using uncultured amniocytes and cultured stimulated cord blood lymphocytes in prenatally detected Pallister-Killian syndrome [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(4):566-571.

[8] RALPHA, SCOTT F, TIERNAN C, et al. Maternal uniparental isodisomy for chromosome 14 detected prenatally [J]. Prenat Diagn, 1999, 19(7):681-684.

[9] DUGOFF L, NORTON ME, KULLER JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(4):B2-B9.

[10] CHEN C P, WANG K G, KO T M, et al. Mosaic trisomy 14 at amniocentesis: prenatal diagnosis and literature review [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2013, 52(3):446-449.

[11] LAMBERT I, KEMP J, JACKSON J, et al. Prenatal diagnosis and post-mortem study of a fetus with mosaic trisomy 14 due to a dic(14)(p11) [J]. Prenat Diagn, 1994, 14(6):507-510.

[12] 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.

[13] YAKOREVA M, KAHRE T, PAJUSALU S, et al. A new case of a rare combination of temple syndrome and mosaic trisomy 14 and a literature review [J]. Mol Syndromol, 2018, 9(4):182-189.

[14] SUN Y, ZHANG P, ZHANG N, et al. Cytogenetic analysis of 3387 umbilical cord blood in pregnant women at high risk for chromosomal abnormalities [J]. Mol Cytogenet, 2020, 13:2.

(收稿日期:2021-01-22)

编辑:宋文颖