

“单亲二倍体导致的 NIFTY 结果与核型分析结果不一致”的点评

孟梦

(同济大学附属第一妇婴保健院, 上海 200040)

1 原文摘要

Uniparental disomy (UPD) is an uncommon chromosome condition, but UPD involving chromosome 21 is rarely reported. We reported here a case who had first trimester screening test for Down syndrome, chorionic villus sampling for fetal karyotyping, quantitative fluorescence polymerase chain reaction (QF-PCR), as well as non-invasive prenatal testing (NIPT) by maternal plasma sequencing. There were discordant results between fetal karyotyping and NIPT due to UPD 21 combined with confined placental mosaicism of trisomy 21. This demonstrated that it is possible to detect placental mosaicism by NIPT, but further studies are required to confirm its sensitivity. Therefore, all positive NIPT results must be confirmed by conventional invasive test and karyotyping. QF-PCR has the additional benefit in diagnosing UPD.

2 论文核心内容及点评

本文发表于2013年3月的《Prenatal Diagnosis》杂志。基于孕妇外周血胎儿游离DNA的非侵入性产前检测胎儿非整倍体技术(NIFTY)是当前逐渐走向临床的新技术。这一技术避免了因侵入性取材过程导致的胎儿流产风险,在分子水平实现了快速、早期检出高危非整倍体胎儿的目标。近年来的多项研究显示,NIFTY技术的检测敏感性和特异性均超过99%。随着检测样本量的快速增

加,其与核型分析结果不一致的报道时有所闻。如何理解、咨询、处置这类情况,也成为NIFTY技术临床应用必须考虑的重要问题。本次点评的论文针对1例单亲二倍体导致的NIFTY与核型分析结果不一致的病例进行遗传学分析,相信这个过程能对我们平时的临床咨询工作带来一些启发。

病例情况及处置过程:孕妇42岁,G4P1,2次早孕期自然流产史,有一3岁女儿,体健。本次系自然妊娠,早孕期唐氏筛查高危(1:5),其中NT 1.7 mm,血清PAPP-A 0.18 MoM,游离 β -HCG 5.11 MoM。于孕12周行绒毛活检(CVS),后续的实验室分析包括染色体核型分析、QF-PCR和NIFTY。染色体核型分析结果:46, XX; QF-PCR显示13、18号染色体正常,21号染色体上所有7个STR位点单峰,考虑21号染色体单亲二倍体(isodisomy type, iUPD21)。亲子鉴定显示绒毛样本中的21号染色体均源自孕妇。同时进行的NIFTY显示21三体阳性。鉴于核型分析和NIFTY结果不一致,孕妇于16周行羊膜腔穿刺,羊水核型结果:46, XX 合并 iUPD21。超声结构检查未见异常。经过文献复习,UPD 21胎儿超声无表型异常。临床咨询后夫妇决定终止妊娠。引产后取4块胎盘组织行QF-PCR检查,结果发现1号组织为iUPD21,2~4号组织为21三体(多的一条染色体为母源性)。4个胎盘组织经培养后核型结果均为46, XX。

通过这篇文章可加深对胎盘局限性嵌合体(CPM)及单亲二倍体(UPD)的理解。CPM是指胎盘细胞和胎儿细胞的染色体组成不一致,当CVS检查发现绒毛细胞为三体和正常细胞混合存在,而羊

水细胞检查或出生后新生儿检查正常时可以诊断。UPD是指在一染色体核型中,某一对同源染色体或染色体上的某一片段均来源于双亲中的一方,而没有另一方该染色体存在,其发生机制三体自救、配子互补、单倍体复制等。染色体三体或单体自救是造成UPD的主要原因(机制见图1)。一些染色体发生UPD可无任何不良表型后果。二者可能引起的不良后果有:①因三体自救不完全导致的胎儿发育异常或因CPM导致的胎盘功能不全;②某些染色体隐性遗传病携带者的后代由杂合子变成纯合子而患病;③存在印记基因的染色体发生UPD导致遗传综合征。因此临床上当CVS核型结果提示嵌合体时,需要进一步行羊水染色体检查,明确胎儿染色体核型,针对某些可能因UPD导致不良表型的染色体,如6、7、11、14、15号染色体等,需要考虑进一步分子诊断明确是否存在胎儿UPD的可能。在本例中,QF-PCR的使用使UPD的发现更为简易。咨询前的文献复习显示21号染色体UPD没有明显表型异常,也为咨询提供了依据。

这篇文章的另一个重要意义就是让我们重新审视NIFTY的定位。以往的检测提示孕妇外周血中的胎儿游离DNA来自胎盘凋亡细胞,事实上显示的是未经培养的胎盘细胞的染色体核型。本例中,引产后3/4胎盘组织QF-PCR显示为21三体,也印证了这一结果,结合培养或胎盘染色体核型分

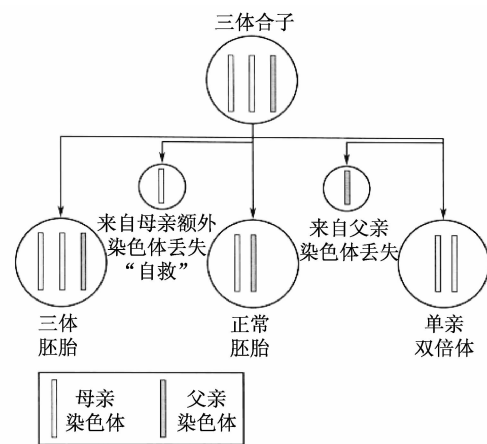


图1 三体自救和单亲二倍体。双倍染色体的卵巢与单倍染色体的精子结合形成三体的合子(受精卵),细胞经过多次分裂和增生,部分细胞因细胞分裂后期的迟滞可以转换为二倍体染色体,这是由于母亲或父亲的染色体丢失造成的。如果母亲的染色体丢失,结果是细胞恢复正常,如果父亲的染色体丢失,结果造成细胞内的二倍染色体均来自母亲(引自人卫版常才《妇产科超声学》)

析阴性的结果可以推断为仅累及滋养细胞的1型CPM。这也提示我们,若发现NIFTY的异常,尤其怀疑存在CPM等假阳性结果时,直接进行胎儿羊水细胞核型分析更为准确。

相信随着NIFTY临床应用的逐渐增多,我们对于CPM和UPD的理解会进一步加深。同时也会有更多的“特殊”NIFTY结果需要临床咨询前的遗传学思考。

《中国产前诊断杂志》网上投稿通知

为进一步加强本刊信息化建设,加快稿件处理速度,提高编辑工作效率和刊物质量,更好地服务于广大作者,扩展作者与编者,作者与读者之间的联系和交流。自2012年1月起,本刊将正式启用网上投稿办公系统(网址为:<http://www.chinjpd.com>,对应于我刊的英文网名缩写Chin J Pren Diag),请作者尽可能使用网上投稿系统投稿及查询稿件处理情况。

您只需要在首次投稿时经过简单的注册,便可以永久使用。投稿成功后,系统会自动发送邮件和手机短信通知您稿件各阶段的进展程度,您也可以随时登录系统自助查询稿件处理情况。注册时,请用您常用的电子邮箱作为注册帐号,注册成功后,系统会自动把登录密码发送到您的Email中,请到您的Email中查看登录密码并登录系统,完善自己的个人信息。如果忘记密码可点击找回密码,系统会自动将用户名和密码发到您的邮箱中。如有疑问请与编辑部宋文颖联系,电话:021-54030916。

欢迎您投稿并请您提出宝贵意见!感谢您对《中国产前诊断杂志》的支持!