

产前诊断 16-三体嵌合体 1 例

潘丽媛 柴慧颖 黄滨梅*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【中图分类号】R714.55

【文献标识码】B

16号染色体三体(Trisomy 16, T16)是自然流产中最常见的染色体三体,在所有妊娠中占比约1%~2%^[1]。染色体三体由减数分裂或受精卵早期卵裂过程中染色体不分离所致,一般认为染色体不分离的发生几率与孕妇年龄呈正相关。非嵌合型的T16胚胎一般不能存活,并在孕早期发生自然流产,目前尚无非嵌合型T16的活产儿或成人病例报道。而嵌合型的T16可导致胎儿宫内生长受限(fetal growth restriction, FGR)、子痫、早产、心脏异常及异常面容等。本文将讨论1例嵌合型T16的产前诊断过程,分析不同标本类型结果不一致的原因,以优化产前诊断标本类型和技术的选择,为临床提供参考。

1 基本资料

孕妇,28岁,G1P0A0,停经25⁺周,平素月经规则,孕期顺利,否认接触放射线等有毒有害物质,否认服用致畸药物,非近亲结婚。孕妇因唐筛高风险于外院行无创产前检测(non invasive prenatal testing, NIPT),结果提示胎儿16号染色体偏多。同时于外院行羊水穿刺及羊水染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA),其中羊水染色体分析结果为47, XN, +16[1]/46, XN[80], CMA结果为arr[hg19](16)×2.0-2.3,嵌合比例大约为0~30%。随后患者前来本院就诊并要求复查。本院经孕妇知情同意后,在超声介导下对其进行羊膜腔穿刺和脐静脉穿刺,抽取羊水(未培养)行荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)检测,抽取脐血标本行核型分析、微阵列分析和FISH检测,并同时抽取夫妻双方

外周血行染色体检查。孕妇9周、18周及24周的胎儿超声均无异常。

2 本院实验室检查结果

2.1 羊水(未培养)FISH结果提示胎儿为T16嵌合,嵌合比例为47%(图1 A、1 B)。

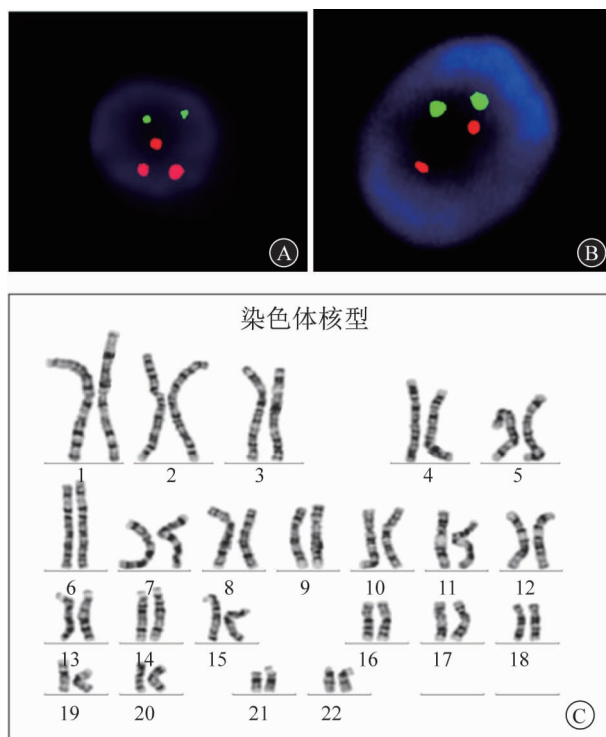


图1 实验室检查结果

A、B. 羊水间期 FISH 结果(红色:16号染色体着丝粒探针;绿色:对照22号染色体着丝粒探针);C. 脐血 G 显带核型图(显带水平:550条带)

2.2 脐血染色体 G 显带核型(图 1C)、脐血 CMA 及培养后的脐血中期细胞 FISH 结果均为正常。未培养脐血间期细胞 FISH 结果提示胎儿存在较低比例的 16 单体和 16-三体嵌合,比例分别为 9%和 5%(图 2)。

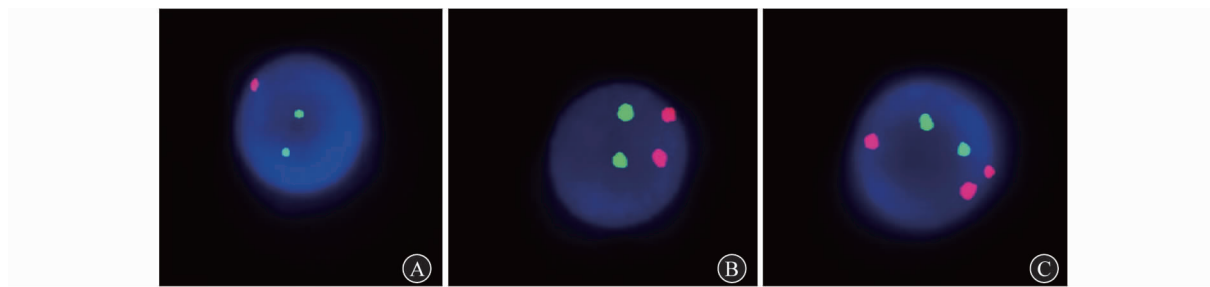


图2 脐血间期 FISH 结果(红色:16号染色体着丝粒探针;绿色:对照22号染色体着丝粒探针)

2.3 夫妻双方外周血染色体 G 显带核型结果均正常。

经充分遗传咨询后,孕妇选择终止妊娠,拒绝胎儿尸解。

3 讨论

选择合适的产前诊断样本对胎儿嵌合体的检出具有极其重要的意义。根据广东省精准医学应用学会发布的《染色体嵌合体的产前遗传学诊断与遗传咨询》团体标准,羊水细胞来源于外、中、内3个胚层,能比较全面地代表胎儿各系统的染色体情况,是最适用于诊断胎儿嵌合体的样本。产前样本中的三体细胞经培养后可能因劣势生长而发生凋亡,从而导致假阴性,因此未经培养羊水细胞间期 FISH 结果能够比较灵敏地反映胎儿真实的嵌合水平。另外,不建议选择绒毛及脐血样本用于诊断胎儿染色体嵌合,因为绒毛来源于胎盘滋养层细胞,仅代表胎盘局部的染色体情况,而脐血来源于单一中胚层,二者均无法全面反映胎儿各系统的染色体情况。

本病例未培养羊水 FISH 结果显示 T16 嵌合比例为 47%,羊水 CMA 的嵌合比例约为 30%,同样是未培养羊水,之所以嵌合比例不完全一致,是因为这分别属于两次羊水穿刺,且 FISH 和 CMA 技术本身的检测限灵敏度不同,但二者均提示胎儿真实性 T16 嵌合。除了脐血间期细胞 FISH 存在较低比例的 16 单体和 16-三体嵌合(均 $<10\%$),其余脐血各项检测均正常,提示胎儿中胚层受累程度较低。胎儿第 9 周、第 18 周及第 24 周超声均无异常,提示胎儿目前没有出现明显表型,但仍不能排除胎儿会有中枢系统异常或孕晚期才出现表型。

产前发现染色体三体嵌合的遗传咨询通常伴随很多的不确定性,也直接影响夫妻双方的选择。由于嵌合发生的部位不同以及嵌合比例的不一,导致三体嵌合体的妊娠结局十分复杂,可能为正常,也可能表型异常甚至胎死宫内^[2]。嵌合型 T16 最常见

的胎儿表型是宫内生长受限和心脏异常,且与围产期并发症如早产、子痫相关^[3]。通常认为嵌合型 T16 预后不佳,但仍有少量病例报道此类胎儿出生后发育正常^[4]。因此产前诊断中发现嵌合型 T16,遗传咨询应该更加谨慎。

16 号染色体三体通常为散发突变,再发风险低。本例孕妇 1 年后再次怀孕,经过产前诊断后分娩一正常婴儿。但有此不良孕产史的孕妇再发风险仍高于普通人群,原因是不能排除夫妇一方可能为低比例生殖腺嵌合或生殖细胞存在染色体不分离的易感人群^[5]。由于临床数据有限,目前无法用嵌合比例去预测胎儿的表型,需结合超声结果对胎儿风险进行综合评估。

参考文献

- [1] SPARKS TN, THAO K, NORTON ME. Mosaic trisomy 16: what are the obstetric and long-term childhood outcomes? [J]. *Genet Med*, 2017,19(10):1164-1170.
- [2] SCHEUVENS R, BEGEMANN M, SOELLNER L, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 16 [upd(16)mat]: clinical features are rather caused by (hidden) trisomy 16 mosaicism than by upd(16)mat itself[J]. *Clin Genet*, 2017, 92(1):45-51.
- [3] 彭小芳,林少宾,萧晓琴,等. 16 号染色体三体、嵌合体、单亲二体—更新的认识[J/CD]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2021,13(01):12-16.
- [4] COMAN D, GARDNER RJM, PERTILE MD, et al. Trisomy 16 mosaicism at chorionic villus sampling and amniocentesis with a normal physical and intellectual outcome [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2010, 28(2):117-118.
- [5] 刘维强,孙路明,沈亦平. 染色体三体、嵌合体及单亲二体的产前诊断和遗传咨询[J/CD]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2020,12(02):1-5.

(收稿日期:2021-10-25)

编辑:宋文颖