

22 号染色体三体、嵌合体及单亲二体综述

黄乙涓¹ 耿娟² 杨艳东^{3*}

(1. 中山大学附属第六医院 产科, 广东 广州 510655; 2. 杭州金诺医学检验所, 浙江 杭州 311188; 3. 中山大学附属第六医院 超声与产前诊断科, 广东 广州 510655)

【摘要】 22 号染色体三体(简称 22-三体)是一种染色体疾病,是妊娠早期自然流产常见的染色体异常之一,产后存活病例罕见,而 22 号染色体微缺失、微重复综合征较多见;22-三体嵌合体是非常罕见的染色体疾病,可由于嵌合的比例和嵌合的部位不同而导致临床症状以及寿命长短不同;22 号染色体单亲二体[uniparental disomy 22, UPD(22)]临床上少见,母源性或父源性 UPD(22)致病原因多为隐性遗传疾病基因发生纯合突变导致。本文主要对 22 号染色体的三体、嵌合体及单亲二体进行发病机制、临床特征、治疗与预后、再发风险评估与遗传咨询要点等方面的综述。

【关键词】 22 号染色体三体; 嵌合型 22 号染色体三体; 22 号染色体单亲二体

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

1 22 号染色体三体

1.1 疾病概述 22 号染色体片段大小约为 51Mb (hg19 版本),DECIPHER 数据库记录 22 号染色体包含有 771 个蛋白编码基因(protein coding gene)、351 个 OMIM 收录基因和 96 个致病基因(morbid gene),其中有超过 50 个隐性遗传致病基因。22 号染色体三体(简称 22-三体)是一种染色体疾病,表示 22 号染色体为 3 个拷贝而不是正常的 2 个拷贝。该异常于 1972 年由 Buhler 等^[1]发现,它的发生是由于父母生殖细胞在减数分裂过程中常染色体不分离所致。22-三体是妊娠早期自然流产常见的染色体异常之一,是继 16-三体在自然流产中最常见的原因。

1.2 临床特征 22-三体包括完全型(体内所有细胞都受到影响)、嵌合型(某些特定细胞受影响)及部分 22-三体。完全型 22-三体综合征以严重的多发畸形为特点,绝大多数情况下导致怀孕早期自然流产,大约 2.7%的自然流产以及 0.2%的死胎与此相关。活产 22-三体非常少见,截止到 2015 年,已报道的活产完全型 22-三体病例不超过 30 例,且大多数

存活者在出生后 3~4 天即死亡,国外报道最大的存活者仅至 3 岁^[2,3]。嵌合型 22-三体综合征的临床表现和嵌合的比例有关,存活者可表现为不同程度的智力障碍、特殊面容、听力丧失、卵巢衰竭、并指、偏侧萎缩以及条纹状色素沉着等。

由于 22-三体多引起早期的流产,因此产前的病例也非常少见。根据包括美国梅奥诊所在内的 4 个中心对 2010~2015 年期间的 9 例 22-三体胎儿的回顾性研究^[4]中发现,羊水过少是最常见的超声表现,在 55%的患病胎儿中可观察到。其次是颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)增厚及胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)。此外还可出现心脏畸形、泌尿生殖系统异常、马蹄内翻足及胸腔积液等^[5]。

所有已报道的 22-三体综合征临床表型汇总如下:小头畸形(microcephaly)、耳部异常(abnormal ears)、颈蹼(webbed neck)、心脏异常(cardiac abnormalities)、指长(long fingers)、肾脏问题[肾缺如、肾脏发育不良(absent kidney, kidney dysplasia)、生长迟缓(growth delay)、唇腭裂(cleft palate/lip)、智力障碍(mental retardation)、鼻梁扁平(flat nasal bridge)尿道下裂(hypospadias)、肛门狭窄(anal stenosis)、小指内弯(clinodactyly of fifth fin-

doi: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.03.004

* 通信作者:杨艳东, E-mail: yangyd35@mail.sysu.edu.cn

gers)、指(趾)甲异常(abnormal finger/toe nails)、发绀(cyanosis)、耳前凹陷/皮赘(preauricular pits/tags)、耳前瘻(preauricular sinus)、肛门闭锁/直肠异常(imperforate anus/rectal abnormalities)、血管畸形(vascular malformations)、胃肠道畸形(gastro-intestinal malformations)、癫痫发作(seizures)、肌张力低下(hypotonia)。

其中最常见的为鼻梁扁平、耳廓异常、小头畸形、先天性心脏病、泌尿生殖器异常及生长限制,这些表型在许多常染色体三体综合征中都可出现,并且由于活产胎儿病例太少,较难进行表型偏好性的统计。

1.3 治疗和预后 22-三体综合征多数在怀孕早期流产,活产儿的异常往往涉及多器官,无有效治疗方法,一般仅针对具体的情况进行对症或手术治疗,如抗感染、先心修复手术、横结肠造瘘术。完全型患儿预后较差,存活时间不长。

1.4 再发风险评估及遗传咨询意见 在多数情况下,22-三体的发生为生殖细胞减数分裂过程中的随机新发事件,复发的风险不高。如果22-三体中存在22号染色体与近端着丝粒染色体13、14、15、21、22形成的罗伯逊易位,这有可能父母一方是罗伯逊易位的携带者,因此父母也需进行染色体检测,以明确染色体异常的来源。对于有22号染色体及其他近端着丝粒染色体非同源罗伯逊易位携带的夫妻,自然试孕的流产风险较高,可建议通过尝试辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)及胚胎植入前基因检测(pre-implantation genetic testing, PGT)排除异常胚胎,获得健康的后代。

2 嵌合型22号染色体三体

2.1 疾病概述 嵌合型22-三体是一种非常罕见的染色体疾病,与22-三体不同,嵌合型22-三体的患者由于嵌合的比例和嵌合的部位不同导致的临床症状以及寿命长短都可能不一样。其可能的核型表述为:47,XN+22/46,XN。

可能的发生机制是不完全的三体自救(trisomy rescue),即部分细胞三体自救成功成为二倍体细胞,另一些细胞仍为三体,形成22-三体与正常二倍体

细胞的嵌合体,如图1所示。

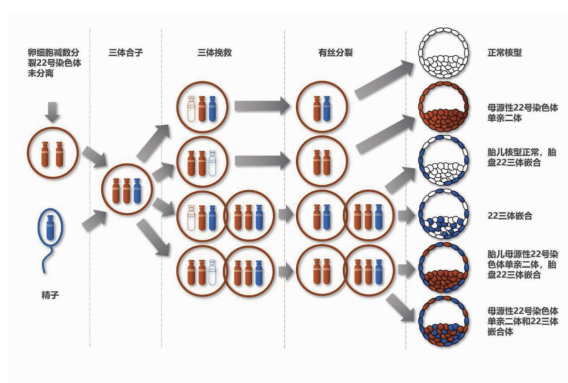


图1 三体自救结局示意图

2.2 临床特征 嵌合型22-三体的临床表现与嵌合的比例以及嵌合发生的身体部位有关,存活者可表现为不同程度的智力障碍、特殊面容、听力丧失、卵巢衰竭、并指、偏侧萎缩以及条纹状色素沉着等。目前报道的存活的病例不到30例,虽然嵌合型22-三体的大多数患者有认知障碍,但也有认知正常的报道^[6]。Luisa Florez 和 Yves Lacassie^[7]在2005年曾报道过1例智力正常的5岁女童,其皮肤成纤维细胞染色体证实嵌合体临床诊断:47,XX,+22/46,XX。身体右侧的活检显示25%的核分裂中有22-三体;左侧有32%的嵌合比例,在其5岁左右的评估中,她的智商被确定为105(韦氏儿童智力量表-第四版)。有3名嵌合型22-三体综合征患者评估智商得分在55~80^[8-10]。

嵌合型22-三体患者常见特征,超过70%的患者出现FGR和产后发育异常,超过90%的患者有面容畸形特征,其中最常见的是耳前皱襞、耳前凹陷和鼻桥平坦,76%的患者患有先天性心脏病,其中29%的患者有心房间隔和心室间隔缺损。有研究对21名嵌合型22-三体的统计,有76%患者患有高血压,骨骼和肢体异常,62%的患者身体不对称,43%的患者有小指内弯^[11]。

胃肠畸形在嵌合型22-三体患者中并不常见。然而,有报道嵌合型22-三体表现为多脾症^[12]。有2例患者有肛门闭锁^[13],1例胆道闭锁^[14]。

关于嵌合型22-三体的青春期发育情况和生育能力的报道很少,Woods等^[15]报道了2例嵌合型22-三体女性患者有双侧条索状性腺并且无法进入

正常的青春期发育, Wertelecki 等^[16]报道 1 例嵌合型 22-三体卵巢发育不良。

2.3 实验室检查 22-三体嵌合体多数因为超声提示胎儿异常进行绒毛、羊水产前诊断中发现, 由于嵌合可以发生在不同组织, 部分 22-三体嵌合体的胎儿脐血和产后患者外周血淋巴细胞染色体核型分析结果可能是正常的。当怀疑为嵌合型 22 三体时, 部分嵌合型 22-三体的患者外周血淋巴细胞分析结果可以是正常的, 因此检测其他组织的核型尤为关键。Dalal 等^[6]总结了 21 例患者的细胞遗传学结果, 发现只有 30% 的患者是外周血嵌合型 22-三体, 89% 的患者皮肤成纤维细胞为嵌合型 22-三体, 即单纯的外周血核型检测可能对诊断嵌合型 22-三体不够全面, 需要结合其他组织进行核型分析。

3 22 号染色体单亲二体

3.1 疾病概述 22 号染色体单亲二体[uniparental disomy 22, UPD(22)]是指 2 条 22 号染色体仅来源于父亲或母亲单方面。UPD 的致病机制主要是隐性致病基因发生纯合突变或异常的印记模式, 此外, UPD 常与嵌合体同时存在, 这也可能是导致表型异常的原因。Lalou^[17]对自然流产物进行 UPD 研究, 提出 UPD 可能发生在带有印记基因的染色体区域, 该印记基因控制着胚胎的形成和胎儿的发育, 或者可能激活早期胚胎发生隐性基因突变, 则 UPD 可能是流产的原因之一。

Nakka 等^[18]在对超过 400 万人群中进行 UPD 发生率统计时发现, 染色体 1、4、16、21、22 和 X 的 UPD 发生率较高。22 号染色体目前尚未发现印记基因存在, 但它含有超过 50 个隐性遗传致病基因。对 UPD(22)目前主要是携带的隐性基因纯合性致病及流产组织中 UPD(22)的病例报道^[19]。父源性和母源性 UPD(22)临床上少见^[20], 大多数母源性 UPD 都始于减数分裂异常导致三体自救而产生, 大部分与母亲年龄增加有关^[21], 多数情况下它与 UPD(13)、UPD(21)一样临床表型正常, 除非合并三体嵌合体。

3.1.1 由母源性 22 号染色体隐性遗传病发现 UPD 的病例 巨脑性白质脑病合并皮质下囊肿是

一种罕见的遗传性疾病, 其特征为婴儿期的大眼畸形、缓慢的神经系统退行性变及癫痫。致病基因 *MLC1* 的突变在大约 75% 的患者中发现, 并以常染色体隐性遗传的方式遗传。一个家系研究发现只有先证者的母亲是杂合突变, 父亲不携带致病基因, 对先证者行进一步分析显示 22 号染色体的杂合性缺失, 提示 UPD, 单倍型分析证实了 22 号染色体的母系起源, 该研究通过证明 22 号染色体 UPD 导致的纯合 p.(Ile113Glyfs*4) 突变, 拓宽了对 *MLC1* 突变谱的认识^[22]。

隐性先天性高铁血红蛋白血症(RCM)是一种非常罕见的疾病, 由 NADH-细胞色素 b5 还原酶(cb5r)缺陷引起。已确认两种不同的临床类型 I 型和 II 型由 cb5r 缺乏引起。在 I 型中, 酶缺乏仅局限于红细胞, 发绀是唯一的主要症状。相反, 在 II 型中, 酶缺乏普遍存在于所有组织中, 并与神经功能障碍、智力和生长迟缓、预期寿命缩短以及发绀有关。Huang YH 等^[23]对一名 11 岁的 I 型 cb5r 缺乏症男孩进行了研究。通过对 *CYB5R3* 基因的突变分析, 发现该男孩是 *L72P* 突变的纯合子, 他的母亲是杂合的 *L72P* 突变, 而父亲并非携带者。用 22 号染色体的 13 个微卫星标记分析患者 22 号染色体的起源发现, 该患者 22 号染色体均来自母方(22 号染色体单亲本异二体, 多节段异二体)。证明这是单亲二体导致 cb5r 缺乏性 I 型的病例报告, 也揭示了这种酶障碍可从单亲代遗传的另一种机制。

Cogulu 等^[24]报道 1 例 8 岁女童精神分裂症患者染色体 22q11.2 上母源性 UPD。患者父母是近亲婚配, 家族无精神障碍史。女童 3 岁时的精神病学评估显示语言发育延迟, 社会关系受限, 显示自闭症的特征。6 岁时出现恐惧、听觉和视觉模糊、言语及行为紊乱和妄想等, 被诊断为“极早发性精神分裂症”。8 岁时评估有 elfin 样面容, 稀疏及拱形眉毛, 眼距过宽, 鼻梁扁平, 鼻尖球状, 嘴角下垂, 下唇厚, 关节松弛, 但影像学检查正常, 染色体核型正常, SNP array 发现多个位点杂合性缺失, 通过微卫星分析证实为部分性母源性 UPD。这种部分 UPD 导致位于 22q11.2 的精神分裂症的易感性基因儿茶酚氧甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase,

COMT)表达下调100倍,从而导致该疾病^[24]。部分同源单亲二体图示见图2。

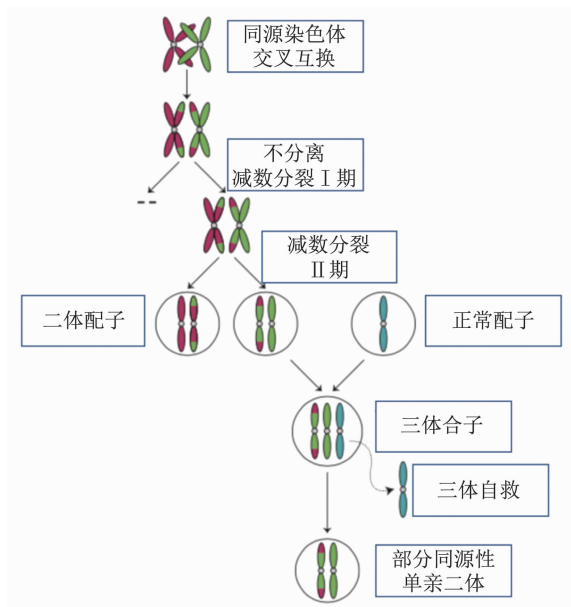


图2 部分性同源单亲二体示意图(修改自 Priyanka Nakka 2019^[18])

Zhang 等^[25]随访中国人群中婴儿神经轴突营养不良(infantile neuroaxonal dystrophy, INAD)患者,随访7个月至8年,对PLA2G6基因进行测序,92.3%的临床诊断INAD病例和晚发病例中检测阳性。对25名证实为基因PLA2G6相关神经退行性变的病例中,发现了27种不同的突变,其中13种是新发突变,1例证实为母系单亲二染色体。

3.1.2 由父源性22号染色体隐性遗传病发现UPD的病例 异染性脑白质营养不良(metachromatic leukodystrophy, MLD)是常染色体隐性溶酶体储存疾病,由位于22q13.33的ARSA基因编码的芳基硫酸酶A缺乏引起的。通常患者遗传自双亲的杂合携带导致纯合致病突变。Niida 等^[26]报道了1例由父源性22号染色体UPD引起的MLD。患者ARSA上出现纯合错义突变P136T。对ARSA基因和白细胞酶活性的家族研究表明,他的父亲和姐妹是杂合携带者,而母亲为野生型等位基因和正常的酶活性。患者及其父母的核型均正常。微卫星分析结果显示为父源性UPD(22),全基因组单核苷酸多态性阵列证实UPD区域延伸至患者整个22号染色体。

3.1.3 22号染色体母源性UPD 由于22三体胎盘导致宫内生长受限,Balmer D^[27]等报告了1例严重FGR胎儿,胎盘组织的核型为22-三体(非嵌合),新生儿淋巴细胞染色体核型正常(46,XY)。利用白细胞中提取的DNA进行微卫星分析,发现了22号染色体为母源性单亲二体。因此,推测妊娠的起始是减数分裂的不分离而形成的母系三体,其后父系同源性的丢失而导致母源性单亲二体形成,从而完成三体拯救,同时新生儿其他表型正常,推测严重宫内生长受限为22三体胎盘功能障碍引起的。

3.1.4 22号标记染色体与母源性UPD(22)的病例 三体挽救是多余小标记染色体UPD形成的众多可能机制之一。Bartels I 等^[28]报道1例产前病例,由于母亲年龄为指证进行产前诊断,发现新发小标记染色体存在,推测可能是从染色体14或22中获得。出生后染色体核型为47,XX+mar/46,XX。使用FISH,探针D14/22Z1为阳性,探针midi 54和D22Z4为阴性。利用3种信息标记物,2条22号染色体均显示为母源性UPD,结果与母体减数分裂I期未分离一致。该女婴18个月大时表型正常,超声检查排除心脏和腹部畸形。运动和精神的发育符合甚至先于发展里程碑(10个月自由行走,12个月说第一个单词)。该病例证实,母源性UPD 22极有可能与临床异常无关。根据FISH结果,胎盘中UPD(22)、47,XX,+22,作者认为SMC来源于22号染色体的alpha卫星序列。这一病例首次说明,早期合子后染色体减少为一个小标记染色体是三体自救的机制。

3.1.5 母源性UPD(22)合并22三体嵌合病例 JM de Pater 等^[29]报道1例22三体嵌合病例。由于严重的原因不明的宫内均称型生长受限和室间隔缺损,在妊娠37周绒毛膜绒毛取样(chorionic villus sampling, CVS)发现所有细胞系的核型都为47,XX,+22。CVS的同时取自羊水的培养细胞中,只有十分之二的克隆是22-三体。一个发育迟缓与轻度畸形(心脏室缺、小下颌、耳前凹点)的女孩足月分娩。淋巴细胞呈核型正常的46,XX^[50]核型;22号染色体均为母源性单亲二体。使用荧光原位杂交法对胎盘分娩后的调查显示,在14个位点活

检中仅有1个22三体细胞。在培养的皮肤成纤维细胞中,观察到嵌合47,XX,+22[7]/46,XX[25]。患儿临床随访最长19个月。在他们的报告中,Fahmi等人给出了27例22三体患者各种特征的频率。在这些数字的基础上,作者在他们的报告中加入了这些情况,导致了一些频率的轻微变化,从而得出结论:该病例的临床表现是由三体细胞的存在而引起的,而不是由母源性UPD引起的。

3.2 临床特征 无论父源性UPD(22)还是母源性UPD(22),通常临床表型正常。临床表现异常时应考虑是否合并低比例22-三体嵌合体,或母源性及父源性UPD(22)导致的隐性遗传疾病基因纯合性突变致病。Nakka等^[18]测试23andMe数据库中UPD与表型之间的关联,发现UPD(22)与自闭症风险增高有关,但表型的收集是通过自我报告调查获得,对表型和染色体检测进行Bonferroni校正后,该相关性并不显著。

3.3 治疗与预后 孤立的UPD(22)如果不合并22-三体嵌合及隐性遗传疾病,可以认为预后良好。产前病例如果胎盘为22-三体的情况可能导致生长受限及产科并发症,按照产科处理。

参考文献

- [1] BUHLER EM, MEHES K, MULLER H, et al. Cat-eye syndrome, a partial trisomy 22[J]. Humangenetik, 1972, 15(2):150-162.
- [2] HEINRICH T, NANDA I, REHN M, et al. Live-born trisomy 22: patient report and review[J]. Mol Syndromol, 2013, 3(6):262-269.
- [3] 闫佳秀, 刘宪凤, 王国华, 等. 22-三体综合征1例报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(7):753-754.
- [4] SCHWENDEMANN WD, CONTAG SA, KOTY PP, et al. Ultrasound findings in trisomy 22[J]. Am J Perinatol, 2009, 26(2):135-137.
- [5] DANE B, DANE C, CETIN A, et al. Prenatal ultrasound characterization of a case of trisomy 22[J]. Case Reports and Clinical Practice Review, 2007, 8(2):1-3.
- [6] ABDELGADIR D, NOWACZYK MJ, LI C. Trisomy 22 mosaicism and normal developmental outcome: report of two patients and review of the literature[J]. Am J Med Genet A, 2013, 161A(5):1126-1131.
- [7] FLOREZ L, LACASSIE Y. Mosaic trisomy 22: report of a patient with normal intelligence[J]. Am J Med Genet A, 2005, 132A(2):223-225.
- [8] WERTELECKI W, BREG WR, GRAHAM JR JM, et al. Trisomy 22 mosaicism syndrome and Ullrich-Turner stigmata[J]. Am J Med Genet, 1986, 23(3):739-749.
- [9] RUITER EM, TOORMAN J, HOCHSTENBACH R, et al. Mosaic trisomy 22 in a boy with a terminal transverse limb reduction defect[J]. Clin Dysmorphol, 2004, 13(2):99-102.
- [10] LEWIS B, FULTON S, SHORT E, et al. A longitudinal case study of a child with mosaic trisomy 22: language, cognitive, behavioral, physical, and dental outcomes[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(17):2070-2074.
- [11] LESSICK ML, SZEGO K, WONG PW. Trisomy 22 mosaicism with normal blood chromosomes. Case report with literature review[J]. Clin Pediatr (Phila), 1988, 27(9):451-454.
- [12] FRUHMANN G, EL-HATTAB AW, BELMONT JW, et al. Suspected trisomy 22: modification, clarification, or confirmation of the diagnosis by aCGH[J]. Am J Med Genet A, 2011, 155A(2):434-438.
- [13] SCHINZEL A. Incomplete trisomy 22. III. Mosaic-trisomy 22 and the problem of full trisomy 22[J]. Hum Genet, 1981, 56(3):269-273.
- [14] ALLOTEY J, LACAILLE F, LEES MM, et al. Congenital bile duct anomalies (biliary atresia) and chromosome 22 aneuploidy[J]. J Pediatr Surg, 2008, 43(9):1736-1740.
- [15] WOODS CG, BANKIER A, CURRY J, et al. Asymmetry and skin pigmentary anomalies in chromosome mosaicism[J]. J Med Genet, 1994, 31(9):694-701.
- [16] WERTELECKI W, BREG WR, GRAHAM JR JM, et al. Trisomy 22 mosaicism syndrome and Ullrich-Turner stigmata[J]. Am J Med Genet, 1986, 23(3):739-749.
- [17] LALOU I, GKROZOU F, MERIDIS E, et al. Molecular investigation of uniparental disomy (UPD) in spontaneous abortions[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 236:116-120.
- [18] NAKKA P, PATTILLO SMITH S, O'DONNELL-LURIA AH, et al. Characterization of prevalence and health consequences of uniparental disomy in four million individuals from the general population[J]. Am J Hum Genet, 2019, 105(5):921-932.
- [19] WANG Y, CHENG Q, MENG L, et al. Clinical application of SNP array analysis in first-trimester pregnancy loss: a prospective study[J]. Clin Genet, 2017, 91(6):849-858.

- [20] OULDIM K, SBITI A, NATIQ A, et al. Unexpected fertility and paternal UPD 22[J]. Fertil Steril, 2008, 90(5):2013 e2013-2015.
- [21] GINSBURG C, FOKSTUEN S, SCHINZEL A. The contribution of uniparental disomy to congenital development defects in children born to mothers at advanced childbearing age [J]. Am J Med Genet, 2000, 95(5):454-460.
- [22] CHOI SA, KIM SY, YOON J, et al. A unique mutational spectrum of MLC1 in korean patients with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: p. Ala275Asp founder mutation and maternal uniparental disomy of chromosome 22[J]. Ann Lab Med, 2017, 37(6):516-521.
- [23] HUANG Y H, TAI C L, LU Y H, et al. Recessive congenital methemoglobinemia caused by a rare mechanism: maternal uniparental heterodisomy with segmental isodisomy of a chromosome 22[J]. Blood Cells Mol Dis, 2012, 49(2):114-117.
- [24] COGULU O, PARILTAY E, DURMAZ AA, et al. Demonstration of uniparental-isodisomy on chromosome 22q11. 2 in a patient with childhood schizophrenia and facial dysmorphism by whole-genome analysis [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2012, 24(1):E13-14.
- [25] ZHANG P, GAO Z, JIANG Y, et al. Follow-up study of 25 Chinese children with PLA2G6-associated neurodegeneration [J]. Eur J Neurol, 2013, 20(2):322-330.
- [26] NIIDA Y, KURODA M, MITANI Y, et al. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 22 in a patient with meta-chromatic leukodystrophy[J]. J Hum Genet, 2012, 57(10):687-690.
- [27] BALMER D, BAUMER A, ROTH LISBERGER B, et al. Severe intra-uterine growth retardation in a patient with maternal uniparental disomy 22 and a 22-trisomic placenta[J]. Prenat Diagn, 1999, 19(11):1061-1064.
- [28] BARTELS I, SCHLUETER G, LIEHR T, et al. Supernumerary small marker chromosome (SMC) and uniparental disomy 22 in a child with confined placental mosaicism of trisomy 22: trisomy rescue due to marker chromosome formation [J]. Cytogenet Genome Res, 2003, 101(2):103-105.
- [29] DE PATER JM, SCHURING-BLOM GH, VAN DEN BOGAARD R, et al. Maternal uniparental disomy for chromosome 22 in a child with generalized mosaicism for trisomy 22 [J]. Prenat Diagn, 1997, 17(1):81-86.

(收稿日期:2020-03-20)

编辑:熊诗诣