

产前 2 例嵌合型 12 号染色体三体细胞遗传学分析与临床结局分析

张忆聪 黎凤珍 吴丽华 李星

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 联合应用染色体 G 显带分析和染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)产前诊断 2 例嵌合型 12 号染色体三体,并分析其临结局,为临床诊断与咨询提供依据。**方法** 超声介导下对 2 例胎儿进行羊膜腔穿刺,抽取羊水进行 G 显带分析及 CMA 检测。**结果** 1 例胎儿羊水细胞染色体核型 mos 47,XY,+12[1]/46,XY[31],12-三体的比例为 3.1%,CMA 结果提示 12 号染色体发生嵌合性重复 39%,胎儿因超声发现主动脉弓缩窄伴主动脉弓发育不良进行产前诊断,39⁺周胎儿娩出,出生后行心脏手术,术后恢复良好,其余临床表型正常;另外 1 例胎儿羊水细胞染色体核型 mos 47,XY,+12[2]/46,XY[26],12-三体的比例为 7.1%,CMA 结果阴性,因高龄、唐筛临界风险进行产前诊断,39⁺周胎儿娩出,临床表型正常。**结论** 本案例为羊水细胞中低比例 12-三体嵌合体与良好胎儿结局的相关性提供了证据。染色体 G 显带分析联合应用 CMA、荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization,FISH)等技术可以对嵌合型 12 号染色体三体进行诊断。

【关键词】 嵌合型 12 号染色体三体; 染色体 G 显带分析; 染色体微阵列分析 荧光原位杂交技术

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 A

Cytogenetic analysis and pregnancy outcome analysis on 2 cases of mosaic trisomy 12

Zhang Yicong, Li Fengzhen, Wu Lihua, Li Xing

Guangdong Women and Children Hospital, Guangdong, Guangzhou 511400, China

【Abstract】 Objective To carry out prenatal diagnosis for two cases of mosaic trisomy 12 using combined G-banded chromosomal karyotyping and chromosomal microarray analysis (CMA), the pregnancy outcomes were analyzed, to provide the basis for clinical diagnosis and consultation. **Methods** Ultrasonic-mediated amniocentesis was performed on 2 fetuses, and the amniotic fluid was subjected for G-banding chromosomal karyotyping and CMA. **Results** The karyotype of case 1 was 47,XY,+12[1]/46,XY[31], the proportion of trisomy 12 was 3.1%,the result of CMA indicated that 39% of chimeric duplicates occurred on chromosome 12, the pregnant women underwent amniocentesis because of fetal of aortic arch coarctation with aortic arch dysplasia, the fetus was delivered at 39⁺ weeks, and cardiac surgery was performed after birth, postoperative recovery was good, and other clinical phenotypes were normal; the karyotype of another case was 47,XY,+12[2]/46,XY[26], the proportion of trisomy 12 was 7.1%, the result of CMA was normal, the pregnant women underwent amniocentesis because of advanced age and critical risk of Down's screening. The fetus was delivered at 39⁺ weeks, and the clinical phenotype was normal. **Conclusions** The present cases provide evidence for a correlation of low-level trisomy 12 mosaicism in amniocytes with a favorable fetal outcome. G-banded chromosomal karyotyping combined with CMA and fluorescence in situ hybridization(FISH)can be used to diagnose mosaic trisomy 12.

【Key words】 Mosaic trisomy 12; G-banded chromosomal karyotyping; Chromosomal microarray analysis; Fluorescence in situ hybridization

嵌合型12号染色体三体是一种少见的遗传病,产前和产后报道的病例较少,表型和临床特征相当多变,从表型几乎正常到多发畸形,例如面部畸形、色素异常增生、心脏缺陷、肠道畸形、张力减退、听力减退和智力障碍等^[1],因此,产前遗传咨询仍然具有挑战性,特别是在超声检查结果为阴性时。本文提供了2例羊水产前诊断确诊的12号染色体三体嵌合的病例,给临床医生和父母提供更多有用的信息进行参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 病例1,20岁孕妇,孕3产0,孕23⁺周,因超声发现胎儿主动脉狭窄伴主动脉弓发育不良于2019年1月就诊。病例2,37岁孕妇,孕3产1,因高龄、唐筛临界风险于2018年5月就诊,其B超无特殊。孕妇妊娠期均无合并内外科疾病,无不良用药史及接触史,无遗传病家族史。孕妇均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 羊膜腔穿刺术 在孕妇签署知情同意书后,超声引导下抽取羊水送检。

1.2.2 羊水细胞染色体G显带分析 按常规标准进行胎儿细胞原位培养、收获、G显带及核型分析。核型命名依据《人类遗传学国际命名体制ISCN(2016)》。

1.2.3 染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA)分析 本中心采用美国Affymetrix公司生产的Cytoscan 750k芯片,按实验标准严格进行DNA提取、杂交和全基因组扫描等操作并进行数据分析,检测结果参照OMIM、UCSC、ISCA、DGV、DECIPHER等数据库进行分析。

2 结果

2.1 染色体G显带核型分析 例1羊水细胞染色体核型分析结果为mos 47,XY,+12[1]/46,XY[31],32个克隆里有1个克隆是12-三体,31个克隆正常,12-三体的比例为3.1%,见图1。例2羊水细胞染色体核型分析结果为mos 47,XY,+12[2]/

46,XY[26],28个克隆里有2个克隆是12-三体,26个克隆正常,12-三体的比例为7.1%,见图2。

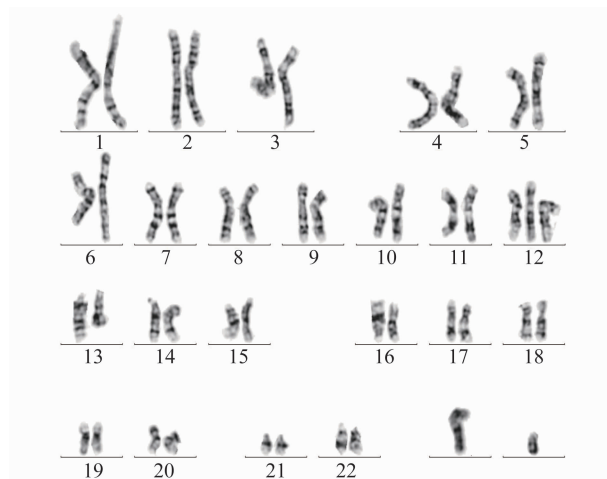


图1 病例1羊水染色体嵌合核型

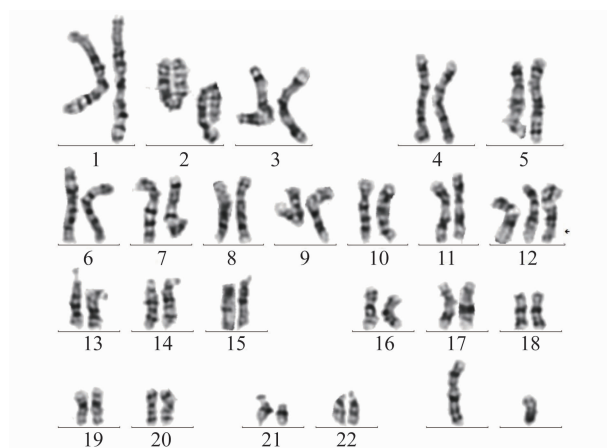


图2 病例2羊水染色体嵌合核型

2.2 羊水CMA结果 例1羊水CMA结果为arr(12)×2-3,发现12号染色体发生嵌合性重复(嵌合比例约39%),提示为12-三体嵌合体,见图3。例2羊水CMA结果为arr(1-22)×2,未发现明显异常,见图4。

2.3 妊娠结局 病例1男婴39⁺周顺产,出生时身高、体重、头围正常,因先天性心脏病出生后1个月内行主动脉缩窄矫治、房间隔缺损修补术(留孔),术后心脏恢复良好,现2岁,各项发育指标良好,体健,无其他异常临床特征。例2男婴39⁺周顺产,出生时身高、体重、头围正常,现2岁半,各方面发育良好,体健,无异常临床特征。



图 3 病例 1 羊水 CMA 检测结果



图 4 病例 2 羊水 CMA 检测结果

3 讨论

嵌合型 12-三体是一种罕见的遗传病,它可能来自减数分裂错误随后有丝分裂三体自救或起源于有丝分裂不分离^[2]。Chen 等^[3]回顾性分析了 32 例羊膜穿刺术检出嵌合型 12-三体妊娠的临床结局,其中,至少有 9 例(9/32, 28.1%)有明显的异常表型,其中 5 例羊水细胞培养后 12-三体嵌合数比例>34%;另外 23 个结局明显正常的病例中,只有 3 例羊水细胞培养后 12-三体嵌合比例>34%,表明较高的 12-三体嵌合比例与异常胎儿结局之间存在相关性。在 32 例患者中有 15 例选择继续妊娠,而 17 例患者选择终止妊娠,15 例继续怀孕的妊娠结局包括 1 例因胎儿生长受限胎死宫内,3 例新生儿死亡,且合并了多发先天性异常,2 例正常存活,有轻微畸形、运动发育迟缓,认知与年龄相符,余 9 例是正常

活产儿,无异常临床表型;在 17 例终止妊娠中,4 例胎儿多发先天性畸形,1 例胎儿有轻微畸形(面部畸形),余 12 例流产儿未见异常。这篇报道还总结了产前 12-三体嵌合的胎儿异常超声包括羊水过多、宫内生长受限、单脐动脉、先天性心脏病、肾积水和胃图像缺失;出生后检测到的嵌合型 12-三体相关的表型异常包括发育迟缓、色素发育不良、先天性心脏缺陷、小头畸形、面部不对称、耳突出、张力减退、偏侧发育过度、肠旋转不良、视网膜病变和感音神经性听力损失等。嵌合型 12-三体产前超声应详细检查包括胎儿的大脑、心脏、肾脏和脸部。本文描述的例 1 产前超声提示心脏畸形,可能与较高比例(CMA 提示 39%)12-三体嵌合有关,12-三体导致心脏畸形的致病机制还未明确,可能与 12p 的额外增加有关,12p 上一些心肌细胞增殖和心肌生长所需的基因包括 *FOXM1*、*FOXJ2*、*KRAS*,有文献提出,这些基因的过表达会影响心脏发育^[4]。Chen 等^[3,5-7]连续报道了 4 例有良好妊娠结局的低比例嵌合型 12-三体的产前诊断和分子细胞遗传学特征,提供了在胎儿无异常超声和无 12 号染色体单亲二体(uniparental disomy, UPD)的情况下,未培养羊水细胞中低比例 12-三体嵌合与良好胎儿妊娠结局相关性的证据。本文描述的例 2 超声无明显异常,39⁺周顺产,出生时身高、体重、头围正常,现 2 岁半,各方面发育良好,体健,无异常临床特征,与上述文献报道一致。

CMA 检测是采用未培养样品 DNA,排除了培养的偏倚,应作为对疑似染色体嵌合的患者和产前诊断患者是否存在 12-三体嵌合的一线检测,但是它的缺点是不能检测低比例嵌合。对于产后的疑似嵌合病例,如果 CMA 和染色体在这些患者中呈阴性,则需要对其他类型的组织,如对低色素/色素过多的皮肤、口腔涂片、尿液细胞等进行 FISH 检测予以排除嵌合^[8]。对于产前疑似嵌合病例,可以用未培养羊水细胞间期 FISH 快速确认嵌合现象,CMA 可用于确诊 12-三体嵌合(比例 20%以上)现象的存在,定量荧光聚合酶链反应(quantitative fluorescence polymerase chain reaction, QF-PCR)检测可用于快速排除 UPD12。本文例 1 培养后羊

水细胞染色体核型分析结果为 mos 47,XY,+12[1]/46,XY[31],未培养羊水细胞 CMA 结果提示 12 号染色体发生嵌合性重复 39%,确诊为 12-三体嵌合体;例 2 羊水细胞染色体核型 mos 47,XY,+12[2]/46,XY[26],CMA 结果阴性,羊水染色体结果提示 12-三体低比例嵌合,本例 CMA 结果阴性可能原因是 12-三体细胞比例低,CMA 无法检测。例 1CMA 与染色体结果都提示 12-三体嵌合,患者未做 FISH 加以验证,例 2 胎儿 B 超未见异常,患者也未做 FISH 加以验证。

嵌合型 12-三体表型多变可能取决于许多方面,包括非整倍体发生的时间、涉及的组织类型以及相关组织中的嵌合体水平,因此产前检查发现胎儿为嵌合型 12-三体时预后评估较为复杂,胎儿预后要从 12-三体细胞嵌合受累的组织类型及相关嵌合比例、胎儿系统的超声检查、是否存在 UPD 等多方面进行综合评估。本文例 2 是低比例 12-三体嵌合,它的临床表型正常,与之前报道的几篇文献观点一致,羊水细胞中低比例 12-三体嵌合与良好胎儿结局具有相关性,染色体 G 显带分析联合应用 CMA、FISH、QF-PCR 等技术可以对嵌合型 12-三体进行诊断。

参 考 文 献

[1] BONASONI P, TONNI G, COMITINI G, et al. Mosaic trisomy 12: prenatal diagnosis at amniocentesis and molecular

genetic analysis on fetal tissues[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2020, 1:1-7.

- [2] TAYLOR TH, GITLIN SA, PATRICK JL, et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans [J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(4):571-581.
- [3] CHEN C P, SU Y N, SU J W, et al. Mosaic trisomy 12 at amniocentesis: Prenatal diagnosis and molecular genetic analysis[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2013, 52(1):97-105.
- [4] HONG B, ZUNICH J, OPENSHAW A, et al. Clinical features of trisomy 12 mosaicism-report and review[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(6):1681-1686.
- [5] CHEN C P, CHANG S D, SU J W, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 12 associated with congenital overgrowth [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2013, 52(3):454-456.
- [6] CHEN C P, CHERN S R, WU P S, et al. Prenatal diagnosis of low-level mosaicism for trisomy 12 associated with a favorable pregnancy outcome[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(6): 900-901.
- [7] CHEN C P, LIN C J, CHERN S R, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of low-level mosaic trisomy 12 at amniocentesis associated with a favorable pregnancy outcome[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56(2):238-242.
- [8] HU J, OU Z, SURTI U, et al. Four children with postnatally diagnosed mosaic trisomy 12: clinical features, literature review, and current diagnostic capabilities of genetic testing[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(4):813-822.

(收稿日期:2021-02-14)

编辑:宋文颖