

# 嵌合型猫眼综合征的产前诊断及遗传学分析

李世红<sup>1</sup> 阳敏慧<sup>1</sup> 卜秀芬<sup>1</sup> 周霞<sup>2\*</sup>

(1. 湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院 区域遗传性出生缺陷防控研究湖南省重点实验室, 湖南 长沙, 410007; 2. 岳阳市妇幼保健院 医学遗传科, 湖南 岳阳, 414000)

**【摘要】 目的** 对产前诊断嵌合型猫眼综合征(cat eye syndrome, CES)胎儿进行临床和遗传学分析, 为遗传咨询提供依据。**方法** 回顾性分析 2018 年至 2022 年间在长沙市妇幼保健院确诊的 3 例嵌合型 CES 胎儿的病例资料。所有病例均在超声引导下采集羊水进行染色体核型分析和单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP array)检测, 对异常结果行胎儿父母验证性检测, 验证变异来源。**结果** (1)病例 1 羊水染色体核型结果为: 47, XN, +mar[34]/46, XN[26]; 病例 2 核型结果为: 47, XN, +mar[47]/46, XN[31]; 病例 3 胎儿染色体核型未见异常。(2)SNP array 检测结果显示: 病例 1 胎儿 22q11.1q12.1 区域存在 10.24Mb 嵌合重复, 比例约 64%, 为新发变异; 病例 2 胎儿 22q11.1q12.1 区域存在 12.90Mb 嵌合重复, 比例约 69%, 为新发变异; 病例 3 胎儿 22q11.1q11.23 区域存在 6.74Mb 嵌合重复, 比例约 26%, 遗传方式未知。(3)三例胎儿均可诊断为嵌合型 CES, 经充分遗传咨询后, 病例 1 和病例 3 选择继续妊娠, 新生儿出生后均未见异常表型, 目前生长发育均可。病例 2 选择终止妊娠。**结论** 嵌合型 CES 胎儿的临床特征缺乏特异性, 很难在超声筛查中发现。对于产前诊断确诊为嵌合型 CES 的胎儿, 若系统超声检查未见异常, 胎儿预后可能较好。

**【关键词】** 猫眼综合征; 嵌合; 产前诊断; 染色体核型; 单核苷酸多态性微阵列

**【中图分类号】** R715.5 **【文献标识码】** A

## Prenatal diagnosis and genetics analysis of mosaic cat eye syndrome

Li Shihong<sup>1</sup>, Yang Minhui<sup>1</sup>, Bu Xiufen<sup>1</sup>, Zhou Xia<sup>2\*</sup>

1 Hunan Provincial Key Laboratory of Regional Hereditary Birth Defects Prevention and Control, Changsha Hospital for Maternal & Child Health Care Affiliated to Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410007, China; 2 Department of Medical Genetics, Yueyang Hospital for Maternal & Child Health care, Yueyang, Hunan 414000, China

\* Corresponding author: Zhou Xia, Email: 151834069@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical and genetics of mosaic cat eye syndrome (CES) in prenatal diagnosis, in order to provide the basis for genetic counseling. **Methods** Clinical data of three fetuses diagnosed with mosaic CES admitted to Changsha hospital for maternal and child health care from 2018 to 2022 were retrospectively analyzed. The amniotic fluid samples obtained by ultrasound-guided amniocentesis were analyzed by conventional G-banding karyotype analysis and single nucleotide polymorphism array (SNP array). Parental peripheral blood cells were collected to verify the source of variation. **Results** (1) Case 1 had an abnormal karyotype of 47, XN, +mar [34]/46, XN [26], and Case 2 had an abnormal karyotype of 47, XN, +mar [47]/46, XN [31], while Case 3 had a normal karyotype. (2) SNP array indicated a 10.24Mb mosaic duplication in 22q11.1q12.1 cytoband in Case 1

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.03.007

基金项目:长沙市妇幼保健院院级科研项目(2021YJ29)

\* 通信作者:周霞, Email: 151834069@qq.com

(accounting for about 64%) and a 12.90 Mb mosaic duplication in 22q11.1q12.1 cytoband in Case 2 (accounting for about 69%), which were both *de novo* variations. Case 3 harbored a 6.74 Mb microduplication in 22q11.1q11.23, accounting for about 26%, and the genetic mode was unknown. (3) All three fetuses were diagnosed as mosaic CES. Case 2 chose to terminate, and Case 1 and Case 3 chose to continue the pregnancy after genetic counseling. No abnormal phenotype was found in the two newborns after birth, and the growth and development of the newborn are normal. **Conclusion** The clinical characteristics of the mosaic CES fetus lack specificity, and it is difficult to find in ultrasound screening. For fetuses with a prenatal diagnosis of mosaic CES, the fetal prognosis may be good if there is no abnormality on systematic ultrasound.

**【Key words】** Cat eye syndrome; Mosaic; Prenatal diagnosis; Karyotype; Single nucleotide polymorphism array

猫眼综合征(cat eye syndrome, CES)因患儿大多患有虹膜缺损似猫眼而得名,又称为施-弗二氏综合征、22号染色体部分四体综合征,多以22号染色体短臂和近端长臂的部分三体或四体形成的额外小标记染色体(small supernumerary marker chromosomes, sSMC)的形式出现,是十分罕见的染色体病,在活产儿中的发生率约为1:50000~1:150000<sup>[1]</sup>。sSMC既是染色体结构异常,也是染色体数目异常,约70%的sSMC为新生畸变,约70%没有表型效应<sup>[2, 3]</sup>。因sSMC极不稳定,在受精卵分裂间期,容易发生丢失,约50%病例以嵌合形式存在<sup>[4]</sup>。统计表明,源于22号染色体的sSMC占总数的9%<sup>[5]</sup>。虹膜缺损、肛肠闭锁和耳前赘生物是CES的典型三联征,但只在约40%患者中出现<sup>[6]</sup>。CES临床表型变异大,从严重畸形到表型正常的均有发生。产前CES无特异性的临床表型,很难在超声筛查中发现,绝大多数为出生后表现出典型或部分表型,然后通过染色体核型分析、荧光原位杂交、染色体微阵列分析等遗传学诊断技术确诊。本研究旨在对3例嵌合型CES胎儿的产前诊断和妊娠结局进行回顾性分析,以期为临床医生在产前遗传咨询嵌合型CES病例提供更多有用信息。

## 1 资料与方法

1.1 病例资料:获得长沙市妇幼保健院伦理委员会批准后,回顾性分析2018年至2022年间在该产前诊断中心产前诊断为CES胎儿的病历资料3例。

病例1:孕妇35岁,孕2产0,既往人流1次。本次妊娠末次月经为2020年6月15日,孕早期无

先兆流产保胎史。现孕18<sup>+</sup>周,因升级版无创产前筛查(non-invasive prenatal testing, NIPT)提示22号染色体22q11.2区域存在9.67Mb重复而转至遗传优生科就诊,经知情同意后行羊膜腔穿刺术进行产前诊断。

病例2:孕妇29岁,孕3产1,既往生育一超雄综合征男孩,引产一特纳氏综合征胎儿。本次妊娠末次月经为2020年9月25日,孕早期无先兆流产保胎史。孕11周胎儿NT未见异常,孕18周超声提示胎儿右锁骨下动脉迷走。现孕19<sup>+</sup>周,因不良孕产史、超声指标异常而转至遗传优生科就诊,经知情同意后行羊膜腔穿刺术进行产前诊断。

病例3:孕妇37岁,孕7产2(人流3,宫外孕1,存2,存活儿均健康)。本次妊娠末次月经为2020年12月23日,孕早期无先兆流产保胎史,中期唐筛T21为1:275,24周系统超声未见异常。现孕26<sup>+</sup>周,因升级版NIPT提示22号染色体22q11.2存在8.5Mb重复而转至遗传优生科就诊,经知情同意后行羊膜腔穿刺术进行产前诊断。

### 1.2 研究方法

1.2.1 染色体核型分析 在超声引导下取孕妇羊水标本30 ml,其中20 ml用于染色体核型分析,以1200rpm/min离心10min后,收集羊水细胞,分两线进行细胞培养。待羊水细胞贴壁生长的克隆岛较多时,加秋水仙素,使染色体分裂像阻滞在有丝分裂中期,然后经低渗、固定、制片等操作后进行320 G显带染色体核型分析。

1.2.2 SNP array检测 取10 ml羊水标本,以1200rpm/min离心10min后,收集羊水细胞,采用

TIANamp Micro DNA Kit 试剂盒提取羊水基因组 DNA。使用 Affymetrix CytoScan 750K 芯片对 3 例羊水 DNA 标本进行全基因组拷贝数变异(copy number variations, CNVs)变异检测,采用 ChAs 4.2 软件进行数据分析,对缺失 >500 kb,重复大于 >1 Mb 的 CNVs 片段进行致病性分析。通过查询 UCSC(<https://genome.ucsc.edu/>)、DECIPHER(<https://decipher.sanger.ac.uk/>)、ClinGen CNV(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen>)、OMIM(<https://omim.org/>)等数据库和本实验室内部数据库,参照指南对 CNVs 进行判定。报告致病、可能致病和致病性意义不明 CNVs。

1.2.3 随访:对所有病例进行随访,了解孕妇妊娠结局及新生儿生长发育情况。

## 2 结果

2.1 染色体核型结果:病例 1 和病例 2 胎儿部分核型均存在一条 sSMC。病例 1 胎儿染色体核型结果为 47,XN,+mar[34]/46,XN[26](图 1A)。夫妻双方染色体核型未见异常,提示该 sSMC 为新生染色体畸变。病例 2 胎儿核型结果为:47,XN,+mar[47]/46,XN[31](图 2A)。夫妻双方染色体核型未见异常,亦提示该 sSMC 为新发染色体畸变。病例 3 胎儿常规计数 30 个分裂相后未发现异常细胞核型,遂加大计数量。计数 100 个分裂相后,两线平行培养羊水均未发现异常细胞核型,确定病例 3 胎儿无嵌合。

2.2 SNP array 检测结果:3 个病例均携带一个致

病性 CNVs:病例 1 胎儿 SNP-array 结果示:arr[GRCh37]22q11.1q12.1(16888900\_27744820)×2~3(图 1B),即胎儿 22 号染色体 22q11.1q12.1 区域存在 10.24Mb 嵌合重复,嵌合比例约 64%;病例 2 胎儿 SNP-array 结果示:arr[GRCh37] 22q11.1q12.1(16888899\_29870363)×2~3(图 2B),即胎儿 22 号染色体 22q11.1q12.1 区域存在 12.90Mb 嵌合重复,嵌合比例约 69%;病例 3 胎儿 SNP-array 结果示:arr[GRCh37] 22q11.1q11.23(16888900\_23629124)×2~3(图 3A、图 3B),即胎儿 22 号染色体 22q11.1q11.23 区域存在 6.74Mb 嵌合重复,嵌合比例约 26%。病例 3 孕妇拒绝荧光原位杂交、脐血染色体核型分析等后续检测,不能确定该重复片段来源。

2.3 妊娠结局 根据胎儿染色体核型和 SNP array 检测结果,3 例胎儿均可诊断为嵌合型 CES(表 1)。经遗传门诊充分咨询,病例 2 孕妇及家属考虑到罹患 CES 胎儿出生后可能存在眼部异常、肛门闭锁、耳廓畸形、智力迟钝等症状,要求终止妊娠。胎儿引产后外观无明显异常,因家属原因,未行病理解剖。经遗传咨询和夫妻双方慎重考虑后,病例 1 和病例 3 选择继续妊娠,两胎儿整个孕期超声未见结构畸形,胎儿双顶径、头围、腹围、肱骨长、股骨长等与孕周相符。孕 39<sup>+2</sup> 周,病例 1 足月顺产,分娩一女婴,身高 50cm,体重 3600 g,外观无异常,Apgar 评分:8-9-10 分。该胎儿出生后因黄疸入住本院新生儿科,经系统检查后,未发现虹膜缺损、耳前赘生物、耳道闭锁等异常表型。幼儿 2 周岁时,于

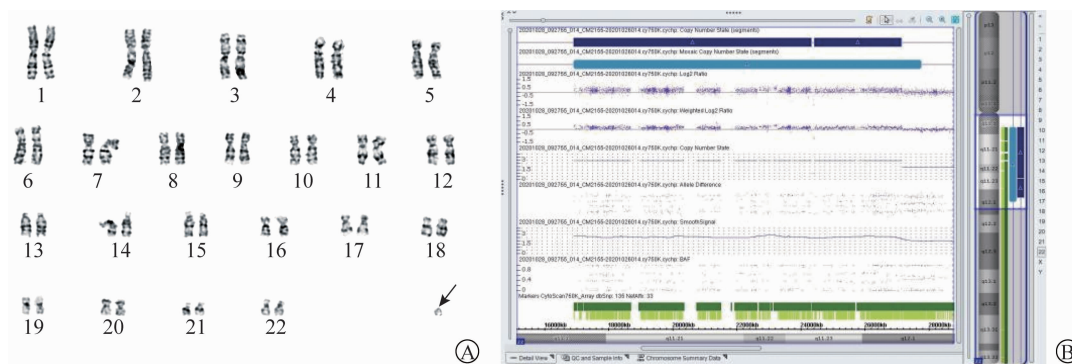


图 1 病例 1 胎儿核型和 SNP-array 结果

A:胎儿核型结果为 47,XN,+mar[34]/46,XN[26],箭头为 sSMC;B:胎儿 SNP-array 结果为 22 号染色体 22q11.1q12.1 区域存在 10.24Mb 嵌合重复,嵌合比例约 64%。

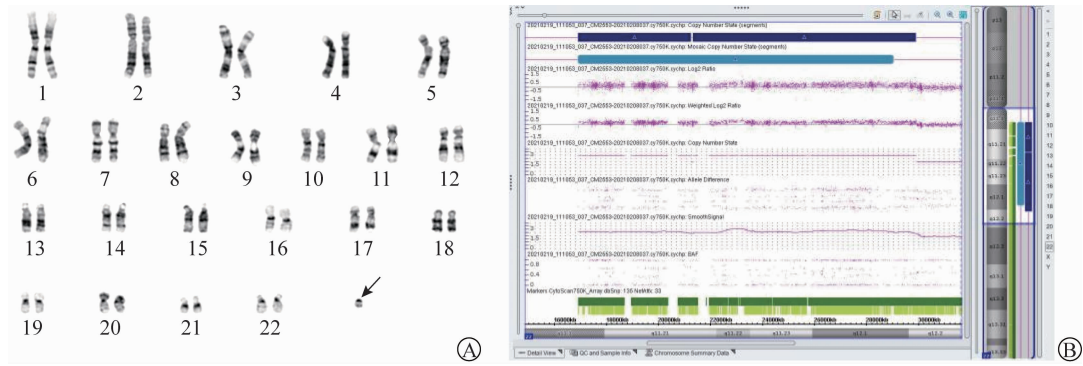


图 2 病例 2 胎儿核型和 SNP-array 结果

A: 胎儿核型结果为 47, XN, +mar[47]/46, XN[31], 箭头为 sSMC; B: 胎儿 SNP-array 结果为 22 号染色体 22q11.1q12.1 区域存在 12.90Mb 嵌合重复, 嵌合比例约 69%。

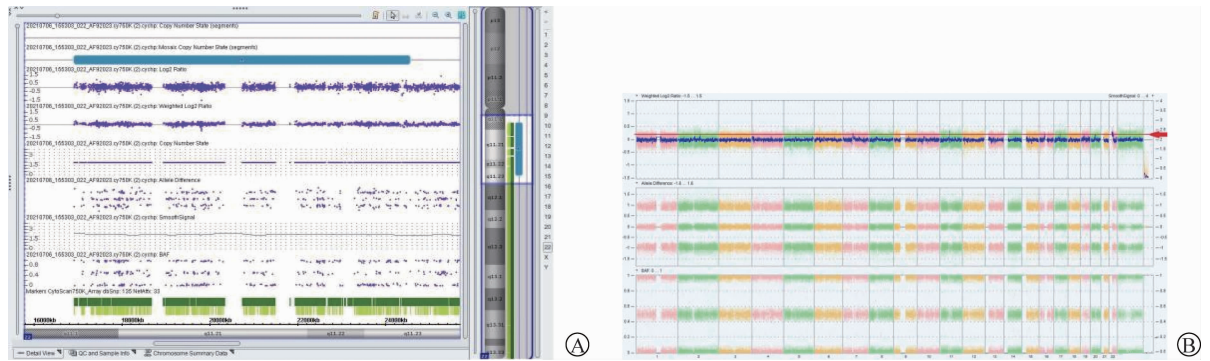


图 3 病例 3 胎儿 SNP-array 结果

A: 病例 3 胎儿 22 号染色体 22q11.1q11.23 区域存在 6.74Mb 嵌合重复; B: 病例 3 胎儿全基因组视图, 嵌合比例约 26% (红色箭头)。

本院儿童保健中心进行了生长发育评估, 其生长发育良好, 运动和语言发育正常。病例 3 于孕 39<sup>+4</sup> 周, 外院顺产一女婴, 出生体重 3300g, 身长 50cm, Apgar 评分: 9-10 分, 外观无异常。分别于 6 月龄、1 周岁和 1.5 周岁对该家庭进行随访, 幼儿母亲表示该幼儿按时前往社区卫生服务中心体检, 1 岁左右开始走路, 目前语言表达正常, 未见猫眼综合征相关

临床表现, 也无特殊面容等。因路途遥远, 幼儿父母拒绝来本院进行详细的生长发育评估。

### 3 讨论

自 1965 年首次报道以来, 数百例 CES 病例被相继报道。CES 常见的表型有耳前赘生物, 肛门直肠异常, 眼部缺损等<sup>[6]</sup>。Rosias<sup>[7]</sup> 统计了 105 例 CES

表 1 三例病例的产前诊断和妊娠结局

孕妇编号	孕妇年龄 (岁)	孕周 (周)	超声指标	NIPT	核型结果	核型嵌合比例 (%)	SNP-array 结果	SNP-array 嵌合比例 (%)	妊娠结局
1	35	18 <sup>+</sup>		提示 22 号染色体微重复	47, XN, + mar [34]/46, XN [26]	56.7	arr[GRCh37]22q11.1q12.1 (16888900_27744820) × 2~3	64	孕 39 <sup>+2</sup> 周顺产 3.6kg 女婴, 表型正常。目前随访到 2 岁, 生长发育良好
2	29	19 <sup>+</sup>	胎儿右锁骨下动脉迷走		47, XN, + mar [47]/46, XN [31]	60.3	arr[GRCh37]22q11.1q12.1 (16888899_29870363) × 2~3	69	终止妊娠, 引产后胎儿外观无明显异常
3	37	26 <sup>+</sup>		提示 22 号染色体微重复	—	—	arr[GRCh37]22q11.1q11.23 (16888900_23629124) × 2~3	26	孕 39 <sup>+4</sup> 周顺产 3.3kg 女婴, 表型正常。目前随访到 1.5 岁, 生长发育良好,

注: “—”表示未做该项检测或者无此项结果; “N”表示结果正常。

的表型特征,发现畸形累及范围广,耳前赘生物/凹陷是 CES 最一致的表型特征。其次,眼部最易受影响,包括虹膜缺损、小眼、白内障、斜视和 Duane 眼球后退综合征等。此外,先天性心脏缺陷、肾脏和胃肠畸形亦常见。虽然先天性心脏畸形不属于 CES 临床典型三联征,但约 60% 的受累患者存在先天性心脏畸形,其中房室间隔缺损和完全性肺静脉畸形引流发生频率最高<sup>[8,9]</sup>。另一项纳入 71 例 CES 患者的病例系列研究显示,完全性肺静脉畸形引流占 21%<sup>[10]</sup>。CES 患儿智力发育也可能受到影响,常伴有轻度/中度或重度智力障碍(分别占病例的近 50% 和 7%)。而在 Berends<sup>[6]</sup> 等统计数据显示,在 32% (16/50) 的病例中发现轻度至中度智力低下,并且智力迟钝在男性 CES 患者中更常见。产前 CES 病例罕见报道,绝大多数为出生后表现出典型或部分表型后确诊的。截至 2022 年底,sSMC 数据库<sup>[11]</sup> 只收录数例产前 CES 病例,产前超声表现为羊水过多/过少、肾脏偏小、肠袢扩张、胎儿宫内发育迟缓等。本研究中,病例 1 和病例 3 胎儿整个孕期超声均未见异常,而病例 2 胎儿孕中期超声提示为右锁骨下动脉迷走,表现为单个心脏超声软指标异常,未见结构畸形,单从产前超声结果很难与 CES 联系起来。综上所述,CES 无特异性的临床表型,且一些表型在产前隐匿,很难在超声筛查中发现。

研究表明<sup>[8]</sup>,22q11.1-q11.21 区域是 CES 的关键区域,通常以部分三体或四体的 sSMC 形式出现。该区域包含 22 个基因,其中 *CECR1* (OMIM: 607575) 和 *CECR2* (OMIM: 607576) 基因被认为是导致 CES 心脏/面部和神经/眼睛表型特征的候选基因。由于 22q11.2 区域包含多种特殊 DNA 结构如 LCRs、Alu 序列、回文结构等,能诱发结构重排,介导拷贝数的变化,是染色体重排的易感区域,易导致包括 CES、DiGeorge 综合征 (DiGeorge syndrome, DGS) 在内的多种综合征。根据断裂点位置是否涉及 DGS 关键区域,CES 可以分为两种类型:I 型 CES:不涉及 DGS 关键区域,断裂点位于 22q11 近端区域;II 型 CES:涵盖 DGS 综合征关键区域,断裂点位于 22q11 远端区域<sup>[12]</sup>。本文 3 例胎儿芯片结果均提示断裂点涉及 DGS 区域,为 II 型

CES。CES 形成机制复杂,只能根据 sSMC 的结构和来源,推测其相应的形成机制。以 22 号染色体部分四体 sSMC 形式出现的 CES,是最常见的形式,其发生机制是在减数分裂 I 期,姐妹染色单体发生交换错误,形成 U 型交换,着丝粒发生横裂,形成一个主要结构是由染色体短臂构成的双着丝双随体部分四体核型<sup>[13]</sup>。以 22 号染色体部分三体形式出现的 CES,其发生机制可能是三体自救不完全或 22q11.2 再发性重排所致<sup>[14,15]</sup>。本研究中,病例 1 和病例 2 胎儿均为新发的携带 22 号染色体 22q11.1q12.1 的部分三体 sSMC,根据核型和 SNP-array 结果推断其形成 sSMC 的机制可能为 22 号染色体三体自救合并长臂末端丢失所致。

CES 临床表型变异大,从严重畸形到表型正常的均有发生,不同家系之间表型差异大,同一家系不同成员患者亦可表现出不同表型,而这种表型差异的产生可能与嵌合现象的存在有关。Kvarnung 等<sup>[16]</sup> 通过家系分析发现,对于嵌合型 CES,不同比例的嵌合型 CES 患者与表型的严重程度具有正相关性,比例越高,表型越严重。而在 Anguiano 等<sup>[17]</sup> 报道的家系中,分析了多种组织中的嵌合比例,发现同一个体,组织间比例差异大,且不同个体嵌合比例不一,但表型均正常或基本正常。可见,嵌合比例与症状严重程度无绝对的因果关系。Liehr 等<sup>[18]</sup> 统计了目前已报道的病例,发现约 3.2% 携带 22 号染色体 22q10-22q11.2 区域的 sSMC 在临床上不显著的,表现为无症状或症状轻微发现,部分散发病例外周血淋巴细胞嵌合比例为 100%,但亦无明显的 CES 表型。对于产前嵌合型 CES,因嵌合发生的部位不同、嵌合比例不一,胎儿出生后临床表现往往难以精准预测。本研究中,病例 1 胎儿两种检测技术均提示嵌合,而病例 3 胎儿 SNP-array 检测结果显示低比例嵌合(比例约 26%),核型未见异常,核型结果与 SNP-array 检测结果不一致,孕妇拒绝后续检测。核型分析细胞经体外培养后,细胞畸变、细胞优势生长等会改变异常嵌合体的嵌合比例,不能真实反映胎儿的核型情况。而 SNP-array 可直接对培养前细胞进行检测,能较好的反映真实的嵌合情况<sup>[19]</sup>。对于产前检出的 CES 嵌合体,理应选择两种及以上的

技术组合,利用各技术优势互补,综合评定出最接近实际情况的结论,为孕妇的最终选择提供最科学的依据。经遗传咨询和夫妻双方慎重考虑后,病例 1 和病例 3 孕妇选择继续妊娠,俩胎儿整个孕期超声未见异常,出生后表型无异常。目前阶段性的随访情况,俩新生儿出生后生长发育可,运动和语言均发育正常。

综上所述,CES 无特异性的临床表型,很难在超声筛查中发现。联合运用传统细胞遗传学和分子遗传学技术,能确定 sSMC 的结构及来源。对于产前诊断确诊为嵌合型 CES 的胎儿,若系统超声检查未见异常,胎儿预后可能较好。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] KO JM, KIM JB, PAI KS, et al. Partial tetrasomy of chromosome 22q11. 1 resulting from a supernumerary isodicentric marker chromosome in a boy with cat-eye syndrome[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(12): 1798-1801.
- [ 2 ] LIEHR T. Characterization of prenatally assessed de novo small supernumerary marker chromosomes by molecular cytogenetics[J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 444: 27-38.
- [ 3 ] LIEHR T, WEISE A. Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal, newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics[J]. *Int J Mol Med*, 2007, 19(5): 719-731.
- [ 4 ] LIEHR T, KARAMYSHEVA T, MERKAS M, et al. Somatic mosaicism in cases with small supernumerary marker chromosomes[J]. *Curr Genomics*, 2010, 11(6): 432-439.
- [ 5 ] CROLLA JA, YOUINGS SA, ENNIS S, et al. Supernumerary marker chromosomes in man; parental origin, mosaicism and maternal age revisited[J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(2): 154-160.
- [ 6 ] BERENDS MJ, TAN-SINDHUNATA G, LEEGTE B, et al. Phenotypic variability of Cat-Eye syndrome[J]. *Genet Couns*, 2001, 12(1): 23-34.
- [ 7 ] ROSIAS PR, SIJSTERMANS JM, THEUNISSEN PM, et al. Phenotypic variability of the cat eye syndrome. Case report and review of the literature[J]. *Genet Couns*, 2001, 12(3): 273-282.
- [ 8 ] CHEN CP, KO TM, CHEN YY, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaicism for a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 22 associated with cat eye syndrome[J]. *Gene*, 2013, 527(1): 384-388.
- [ 9 ] CO RDOVA-FLETES C, DOMÍNGUEZ MG, VÁZQUEZ-CÁRDENAS A, et al. A de novo sSMC(22) Characterized by High-Resolution Arrays in a Girl with Cat-Eye Syndrome without Coloboma[J]. *Mol Syndromol*, 2012, 3(3): 131-135.
- [10] WILLIAMS JL, MCDONALD MT, SEIFERT BA, et al. An Unusual Association: Total Anomalous Pulmonary Venous Return and Aortic Arch Obstruction in Patients with Cat Eye Syndrome[J]. *J Pediatr Genet*, 2021, 10(1): 35-38.
- [11] LIEHR, T. (2023). Cases with sSMC[EB/OL]. (2022-12-31). <http://upd-tl.com/DB/CA/sSMC/22/c-abnorm.html#CES>.
- [12] MCTAGGART KE, BUDARF ML, DRISCOLL DA, et al. Cat eye syndrome chromosome breakpoint clustering: identification of two intervals also associated with 22q11 deletion syndrome breakpoints[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1998, 81(3-4): 222-228.
- [13] OU J, WANG W, LIEHR T, et al. Characterization of three small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(1): 106-108.
- [14] MATSUBARA K, YANAGIDA K, NAGAI T, et al. De Novo Small Supernumerary Marker Chromosomes Arising From Partial Trisomy Rescue[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 132.
- [15] MEINS M, BURFEIND P, MOTSCH S, et al. Partial trisomy of chromosome 22 resulting from an interstitial duplication of 22q11. 2 in a child with typical cat eye syndrome[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(5): e62.
- [16] KVARNUNG M, LINDSTRAND A, MALMGREN H, et al. Inherited mosaicism for the supernumerary marker chromosome in cat eye syndrome: inter- and intra-individual variation and correlation to the phenotype[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158a(5): 1111-1117.
- [17] ANGUIANO A, WANG BT, WANG SR, et al. Spectral Karyotyping for identification of constitutional chromosomal abnormalities at a national reference laboratory [J]. *Mol Cytogenet*, 2012, 5: 3.
- [18] LIEHR T, AL-RIKABI A. Mosaicism: Reason for Normal Phenotypes in Carriers of Small Supernumerary Marker Chromosomes With Known Adverse Outcome [J]. A Systematic Review. *Front Genet*, 2019, 10: 1131.
- [19] 国家卫生健康委员会临床检验中心产前筛查与诊断室间质量评价专家委员会. 染色体微阵列分析实验室技术要求专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(9): 745-751.

(收稿日期:2023-05-24)

编辑:曲晓星