

19 号染色体三体、嵌合型三体及单亲二体

王晔^{1*} 李志民² 黄嘉怡³

(1. 中山大学附属第一医院 产科, 广东 广州 510080; 2. 安诺优达基因科技(北京)有限公司, 北京 100176; 3. 广东博奥医学检验所有限公司, 广东 东莞 523000)

【摘要】 19 号染色体属于 F 组的次小的中着丝粒染色体, 可由于减数分裂和细胞分裂后期的染色体不分离导致三体现象。由于 19 号染色体是一个基因极其丰富的染色体, 到目前为止, 关于 19-三体及嵌合型 19-三体的报道十分罕见, 仅有几例相关报道。完全型的 19-三体通常是致死性的, 可导致胚胎停育或自发流产, 而嵌合型 19-三体也可引起多发异常及早期死亡, 仅在 1 例活产幼儿中报道过极低比例嵌合型 19-三体的存在。19 号染色体单亲二体报道极少, 目前关于 19 号染色体上印记基因及与疾病发生的关系尚不明确。本综述汇总既往的文献报道, 对 19-三体、嵌合型 19-三体及 19 号染色体单亲二体的发生率、临床表现、实验室检测及再发风险进行总结, 以期对 19 号染色体异常的遗传学诊断和遗传咨询提供帮助。

【关键词】 19 号染色体; 三体; 嵌合型三体; 单亲二体

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

19 号染色体属于 F 组的次小的中着丝粒染色体, 可由于减数分裂和细胞分裂后期的染色体不分离导致三体现象。由于 19 号染色体是一个基因极其丰富的染色体, 到目前为止, 关于 19-三体及嵌合型 19-三体的报道十分罕见, 仅有几例相关报道。完全型的 19-三体通常是致死性的, 可导致胚胎停育或自发流产, 而嵌合型 19-三体也可引起多发异常及早期死亡, 只在 1 例活产幼儿中报道过极低比例嵌合型 19-三体的存在。19 号染色体单亲二体报道极少, 目前关于 19 号染色体上印记基因及与疾病发生的关系尚不明确。本综述汇总既往的文献报道, 对 19-三体、嵌合型 19-三体及 19 号染色体单亲二体的发生率、临床表现、实验室检测及再发风险进行总结, 以期对 19 号染色体异常的遗传学诊断和遗传咨询提供帮助。

1 19 号染色体三体及嵌合体

1.1 概况 19 号染色体全长为 59Mb(GRCh37 版

本), 包含 1838 个基因, 其中 OMIM 致病基因 210 个, 涉及的相关疾病有“Coffin-Siris 综合征 4 型”(OMIM # 614609)、“伴免疫失调的脊柱软骨发育不良”(OMIM # 607944)、“溶酶体 α -甘露糖苷贮积症 B 型”(OMIM # 248500)、“Aicardi Goutieres 综合征 4 型”(OMIM # 610333)、“戊二酸血症 I 型”(OMIM # 231670)、“线粒体复合物 IV 缺乏症”(OMIM # 220110)、“儿童肌张力障碍 28 型”(OMIM # 617284)、“先天性再生障碍性贫血 1 型”(OMIM # 105650)、“脑眼面部骨骼综合征 2 型”(OMIM # 610756)、“脑眼面部骨骼综合征 4 型”(OMIM # 610758)、“19p13.13 缺失/重复综合征”(OMIM # 613638)、“19q13.11 远端缺失综合征”(OMIM # 613026)等(其他相关疾病可查询 OMIM 数据库 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)。

19 号染色体三体是极其罕见的染色体疾病, 可由于减数分裂和细胞分裂后期的染色体不分离而导致, 由于 19 号染色体上基因含量极其丰富, 目前未见有完全型的 19 号染色体三体报道, 仅有 19 号染色体三体嵌合或长臂部分三体的报道。完全型的 19-三体是指机体所有细胞中的 19 号染色体均有三

doi: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.04.003

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(31801045); 广东省自然科学基金博士科研启动项目(2018A030310244)

* 通信作者: 王晔, E-mail: wangy576@mail.sysu.edu.cn

条,完全型 19-三体通常是致死性的,会导致胚胎停育或自发流产。体细胞 19 号染色体三体被报道与骨髓恶性肿瘤相关^[1, 2]。

1.2 发生频率 由于 19 号染色体是一个基因极其丰富的染色体,因此到目前为止,关于 19 号染色体三体及三体嵌合体的报道十分罕见,仅有几例相关报道^[3-9]。目前在活产儿或产前诊断中均未见有完全型 19 号三体存活的报道,而且在我们本地数据库中 3 例产前样本中也未检测到 19 号染色体三体及

嵌合体存在。因此推测完全的 19 号染色体三体是致命的,通常在孕早期流产或胚胎不能正常发育。完全型 19-三体仅在流产胚胎中检测到过,并且与其他染色体三体异常相比,在流产胚胎中检测到 19 号三体及嵌合型 19-三体的发生率也极低,目前文献中尚无相关的发生频率可供参考。检索 3 家本地数据库的数据显示,流产胚胎中 19 号染色体三体发生率约为 0.013%,嵌合型 19-三体的发生率约为 0.031%(表 1)。

表 1 22 600 例流产标本中 19-三体和嵌合型 19-三体的检出率

检测机构	流产绒毛/ 组织例数 (例)	T19 例数 ^a (例)	T19 发生率 (%)	T19M 例数 ^b (例)	T19 发生率 (%)
中山大学附属第一医院	1600	0	0	2	0.125
安诺优达基因科技(北京)有限公司	5000	2	0.04	1	0.02
广东博奥医学检验有限公司	16000	1	0.006	4	0.025
合计	22600	3	0.013	7	0.031

注:a. T19, 19 号染色体三体;b. T19M, 嵌合型 19 号染色体三体。

1.3 临床特征 完全的 19 号染色体三体是致命的,通常在孕早期流产或胚胎不能正常发育。目前 19 号染色体三体嵌合体仅被诊断过 3 次,并且临床表型之间差异较大。Chen 等^[9]在 1981 年报道了 1 例 19 号染色体三体嵌合的死产男婴,表现为胎儿期羊水过多,头部水肿、腹水、内眦赘皮、眼距宽、鼻梁扁平、鼻短小、口小、耳低而畸形、短颈、短胸、腹部隆起、四肢近端轻度缩短、匙状甲、类人猿纹和畸形足。Rethoré 等^[3]在同年报道 1 例 19 号染色体三体嵌合者,其临床表现为面部异常(上斜睑裂、尖鼻、上唇短、耳屏突出)、喉喘鸣、白细胞减少,于出生后 13 天死亡,尸检后未发现其他主要畸形,但存在脑沟发育不良。

但也有低比例 19 号三体嵌合个体出生后表型正常的报道,Hsu 等^[4]在 1997 年报道了 1 例在产前羊水细胞中检出 19 号染色体三体嵌合的病例,嵌合比例为 3.0%,出生时外观表型为正常,但随后未能进行发育评估的随访。在 2 例出现异常表型的 19 号染色体三体嵌合体患者中,面容异常是主要的特征。由于病例数目极少,且部分患者嵌合比例并不清楚,目前难以明确临床表型轻重和嵌合比例之间的关系(<http://mosaicism.bcchr.ca/specific.html>、<http://ssmc-tl.com/sSMC.html>、www.orpha.net)^[4]。

1.4 治疗和预后 对 19 号染色体三体嵌合患者的治疗主要是对症和支持治疗。

1.5 实验室检查 对 19 号染色体三体及三体嵌合体的检查,可采用染色体微阵列分析、高通量低深度测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)、G 显带核型分析、荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)、短片段重复序列(short tandem repeat, STR)分析、定量荧光聚合酶链反应(quantitative fluorescence polymerase chain reaction, QF-PCR)等技术来检测。对于低比例的 19 号染色体三体嵌合,可采用 FISH 等技术来明确嵌合比例。

1.6 再发风险评估及遗传咨询意见 大多数三体是由于孕妇减数分裂 I(MI)的错误引起的,通常为新生变异,再发风险较低,但也要警惕夫妻是否存在生殖腺低比例 19 号三体嵌合的可能性。

2 单亲二体

2.1 概况 单亲二体(uniparental disomy, UPD)是一种与表观遗传相关的疾病,指来自父母一方的染色体片段被另一方的同源部分取代,或一个个体的 2 条同源染色体均来自同一亲缘个体,前者称为片段性单亲二体,后者称为完全性单亲二体。单亲

二体可分为单亲同二体(isodisomy, iUPD),是指来自同一亲体的同一染色体;和单亲异二体(heterodisomy, hUPD),是指分别来自同一亲体的两条同源染色体^[10]。

19号染色体单亲二体报道极少,目前对于19号染色体上的印记基因及其与疾病发生的关系尚不明确。对于19号染色体单亲二体的发病率,文献中无相关的发生频率可供参考。在我们本地数据库中的13 000例流产样本中未检测到19号染色体单亲二体病例,在约13 000例产前样本中检测到1例亲缘来源不明的19号染色体单亲二体,发生率约为0.007%(数据来自中山大学附属第一医院)。19号染色体母源性单亲二体、父源性单亲二体,目前在UPD数据库(<http://upd-tl.com/upd.html>)中尚无研究清楚的案例及研究报道,仅有2例19号染色体单亲二体的病例报道,均无异常临床表型,且亲缘来源不明确,未提供其他详细临床信息。此外,在数据库中并未见19号染色体单亲二体相关的产前病例报道。

在PubMed数据库中有文献描述了1例19号染色体单亲二体病例,病例为一对单卵双胞胎,可能是人类第一个19号染色体父源单亲二体的报道。Yeung^[11]团队通过核型分析、全外显子测序、SNP微阵列分析以及全基因组DNA甲基化对病例进行检测,结果显示核型未见异常、全外显子组测序未发现任何致病性序列变异,但在19号染色体上有超过5000个纯合变异,因此提示存在19号染色体单亲二体,其中双胞胎有1041个纯合变异完全相同且来自父亲,因此推测可能为父源单亲二体。他们还检测到19号染色体上已知印记基因的印记丢失,包括ZNF331、PEG3、ZIM2和MIMT1基因。此外,在其他染色体上的基因(包括GPR1-AS、JAKMP1和NHP2L1)中也发现了缺陷。

此外,有3篇文献报道19号染色体单亲二体可能与肿瘤的发生有关。2篇文献认为UPD19和急性髓系白血病的发生具有相关性^[12, 13],1篇文献报道了UPD19与急性淋巴细胞白血病的发生相关^[14]。

2.2 临床特征 19号染色体单亲二体被明确诊断的案例十分罕见,目前仅有上述1例父源性19号染

色体单亲二体报道提示UPD19与疾病的相关性^[11],该病例的主要临床表现为畸形特征、肌张力低下和发育迟缓,该病例在产前的表型主要有鼻骨缺失、室间隔缺损和羊水过少。而另外2例未明确亲缘性的UPD19病例并未出现异常表型。在我们本地数据库中检测到的未明确亲缘性的UPD19病例出生时未见异常表型,随访到1岁时也暂未出现异常表现。因此,基于目前的文献资料,尚无法明确19号染色体单亲二体的表型效应。

2.3 治疗与预后 对19号染色体单亲二体病例的治疗,主要是出现异常临床表型时的对症和支持治疗,其预后尚不明确。

2.4 实验室检查 对19号染色体单亲二体的检测,可采用甲基化多重连接探针扩增、含SNP探针的染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)和二代测序等检测技术。

2.5 再发风险评估及遗传咨询意见 19号染色体单亲二体为罕见染色体异常,目前对再发风险难以准确进行评估,建议在后续怀孕时行产前诊断。

参 考 文 献

- [1] JUNG SI, CHO HS, LEE CH, et al. Two cases of trisomy 19 as a sole chromosomal abnormality in myeloid disorders[J]. Korean J Lab Med, 2008, 28(3): 174-178.
- [2] ESPERSEN A, NOREN-NYSTROM U, ABRAHAMSSON J, et al. Acute myeloid leukemia (AML) with t(7;12)(q36; p13) is associated with infancy and trisomy 19: Data from Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO-AML) and review of the literature[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2018, 57(7): 359-365.
- [3] RETHORE MO, DEBRAY P, GUESNE MC, et al. A case of trisomy 19 mosaicism (author's transl)[J]. Ann Genet, 1981, 24(1): 34-36.
- [4] HSU LY, YU MT, NEU RL, et al. Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations[J]. Prenat Diagn, 1997, 17(3): 201-242.
- [5] JACKSON-COOK C. Constitutional and acquired autosomal aneuploidy[J]. Clin Lab Med, 2011, 31(4): 481-511.
- [6] MALVESTITI F, AGRATI C, GRIMI B, et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis

- [J]. Prenat Diagn, 2015, 35(11):1117-1127.
- [7] IOUROV IY, VORSANOVA SG, YUROV YB, et al. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism[J]. Genes (Basel), 2019, 10(5):379.
- [8] SCHINZEL AA. Catalogue of unbalanced chromosome Aberrations in man[M]. Berlin; Walter de Gruyter, 2001.
- [9] CHEN H, YU CW, WOOD MJ, et al. Mosaic trisomy 19 syndrome[J]. Ann Genet, 1981, 24: 32-33.
- [10] MATSUBARA K, KAGAMI M, FUKAMI M. Uniparental disomy as a cause of pediatric endocrine disorders[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2018, 27(3):113-121.
- [11] YEUNG KS, HO M, LEE SL, et al. Paternal uniparental disomy of chromosome 19 in a pair of monozygotic twins with dysmorphic features and developmental delay[J]. J Med Genet, 2018, 55(12):847-852.
- [12] RAGHAVAN M, SMITH LL, LILLINGTON DM, et al. Segmental uniparental disomy is a commonly acquired genetic event in relapsed acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2008, 112(3):814-821.
- [13] RAGHAVAN M, LILLINGTON DM, SKOULAKIS S, et al. Genome-wide single nucleotide polymorphism analysis reveals frequent partial uniparental disomy due to somatic recombination in acute myeloid leukemias[J]. Cancer Res, 2005, 65(2):375-378.
- [14] PAULSSON K, HORVAT A, FIORETOS T, et al. Formation of der(19)t(1;19)(q23;p13) in acute lymphoblastic leukemia[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2005, 42(2):144-148.

(收稿日期:2020-07-16)

编辑:熊诗诣

· 视频导读 ·

《先天性巨细胞病毒感染与临床干预指南》解读

朱宝生

(云南省第一人民医院医学遗传科、云南省出生缺陷与罕见病临床医学中心、
国家卫健委西部孕前优生重点实验室, 云南 昆明 650032)

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.04.022



云南省第一人民医院医学遗传科的朱宝生教授介绍了《先天性巨细胞病毒感染筛查与临床干预指南》。朱教授指出,对于 TORCH 感染,我们需要记住的原则是:母体感染并不一定发生胎儿宫内感染,胎儿感染也并不一定发生严重后果,先天性巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMA)感染,85%~90%出生时无症状。我国 IgG 阳性率超过 90%,对于单纯 CMV IgG 阳性而 IgM 阴性的孕妇进行引产是过度治疗的反面案例。他详细介绍了胎儿 CMV 宫内感染的诊断标准,当孕妇疑诊巨细胞病毒感染时,应转诊至具有产前诊断和管理胎儿巨细胞病毒感染经验的临床医师进行处理。