

母源性非平衡易位致 18 号染色体短臂三体 1 例

何云英 吴莉 郭晓玲*

(广东省佛山市妇幼保健院,广东 佛山 528000)

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 B

染色体 18P 部分三体综合征是世界上罕见的一种染色体畸变,1967 年由 Jacobsen 和 Mikkelsen^[1]首次报道,由于此综合征比较罕见,使得临床表型难以定义。本文通过对 1 例 18P 三体综合征患者进行出生后 2 年随访,探讨该病基因型与表型的关系。

1 对象与方法

1.1 先证者资料 患者父母非近亲结婚,双方否认家族遗传病史。患者母亲 29 岁,G2P0A1,自然流产一次,孕前发现染色体核型为 46,XX,t(18;21)(p11.2;p11.2),22ps+。患者父亲染色体核型分析未见异常。患者母亲在孕 18 周时在于羊膜腔穿刺术下行染色体核型分析和染色体微阵列检测,核型分析结果为 46,XX,der(21)t(18;21)(p11.2;p11.2),染色体微阵列结果为 arr[hg19]18p11.32p11.21(136 227-15 054 985)×3。孕 23 周,胎儿Ⅲ级 B 超筛查未发现结构异常。经过遗传咨询,孕妇及家属选择继续妊娠,于足月顺产患者,女,体重 4000g,身长 56cm,外观检查无异常,新生儿 Apgar 评分正常。出生后定期随访,体格生长测量及运动发育正常,2 岁 6 个月时,患者语言发育落后,步态轻度异常,进行心理行为测验;婴儿-初中生生活能力表[SM:粗分 29 分;标准分 9 分(边缘)];儿童感觉统合能力发展评估(①前庭失衡 47 分,轻度异常;②触觉功能不良 76 分,轻度异常;③本体感觉失调 48 分,未见异常;④学习能力不足 20 分,中度异常),提示轻度和中度异常。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 在 B 超介导下经腹壁行羊膜腔

穿刺术,抽取羊水 30ml,其中 20 ml 进行细胞培养、制片、G 显带核型分析;10ml 用于提取基因组 DNA,行微阵列分析。

1.2.2 染色体核型分析 将抽取的羊水按 G 显带染色体核型分析技术的标准操作流程进行培养、染色、摄影、分析。共计数 30 个细胞分裂相、每个样本分析 5 个核型。

1.2.3 染色体微阵列检测 使用 Affymetrix 公司的 Cytoscan 750K 芯片(75 万多个拷贝数分析标记:55 万 CNVs 探针+20 万 SNP 探针)。按 Affymetrix 公司提供的标准流程将抽取的羊水进行酶切、连接、扩增、产物鉴定、产物纯化、片段化、标记、杂交、洗涤、染色、扫描及数据分析。

2 结果

2.1 G 显带染色体核型分析 G 显带分析显示胎儿羊水染色体核型分析结果为 46,XX,der(21)t(18;21)(p11.2;p11.2)(图 1)21 号染色体被一条衍生染色体(18p11.32→pter 片段三体和 21p11.2→pterdi 片段单体的不平衡个体)。

2.2 CMA 结果 结果胎儿基因组 18 号染色体短臂存在 14 919kb 的片段重复(图 2),18p11.32p11.21(136 227-15 054 985)(hg19)×3。18 号染色体 p11.32p11.21(136 227-15 054 985)区域(探针 C-4UCBE-3NWAN)发现 14 919kb 的拷贝数重复;21 号染色体短臂区域未覆盖探针。

3 讨论

染色体三体综合征是一种与临床表型或智力障碍相关的一种疾病。单纯性 18 号染色体短臂三体是比较罕见的一种染色体病变,1967 年由 Jacobsen

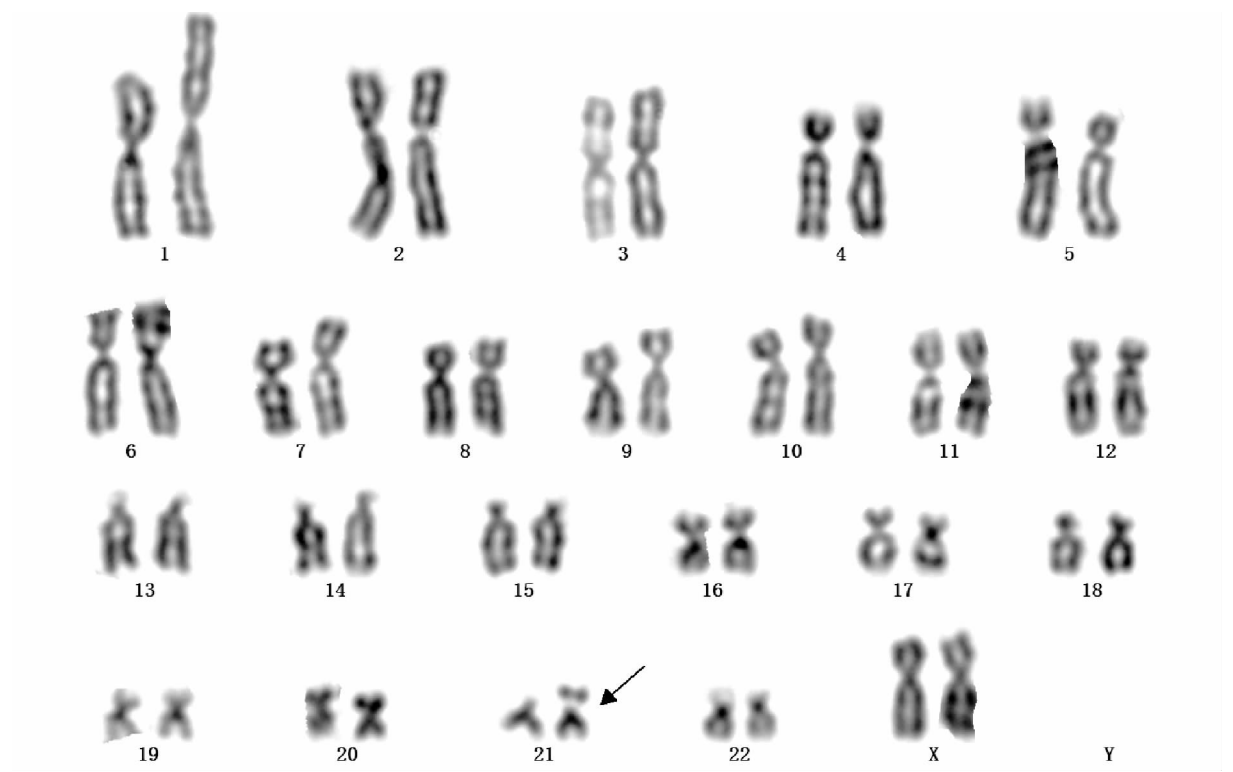


图 1 羊水 G 显带核型分析结果

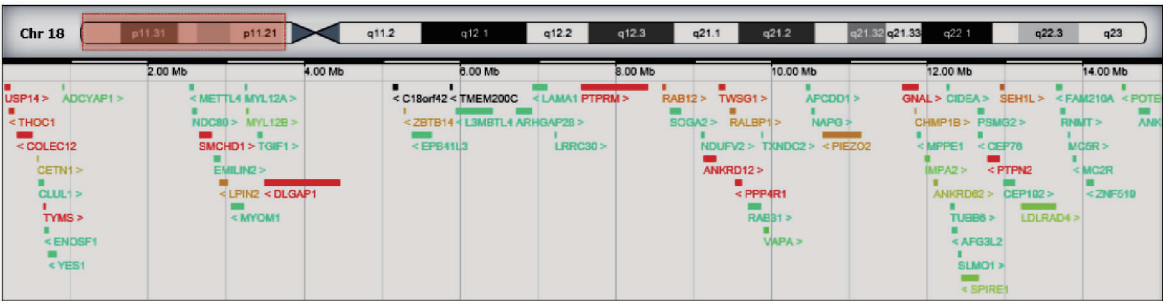


图 2 重复片段所包含基因

and Mikkelsen 首次报道^[1], 目前, 国外已报道的 18P 三体已有 28 例^[5-7], 国内报道的有 4 例^[2-4], 其中 3 例主要表现为特殊面容, 伴有不同程度的结构畸形。结合以往报道的文献, 受遗传外显率和表现度等复杂因素影响, 该种病变的临床表型差异较大, 缺乏特异性, 临床上主要表现为^[8, 9]: ①轻度的面部发育畸形: 小头畸形、前额高窄、眼距过窄、眼球深陷、双眼内眦赘皮、短人中、低位耳、硬腭高拱、小嘴、下颌畸形、下巴后缩等; ②身材矮小、关节松弛、足内翻; ③不同程度的智力障碍、精神运动迟滞; ④隐睾症、无精症; (5) 癫痫, 染色体失衡与癫痫存在密切关联, 在 18P 三体或重复中约 65% 报道存在癫痫, 其

中, 将近一半患者在婴幼儿期即发病, 可能与基因剂量效应相关。部分 18-三体包括 18P 或 18Q 患者的癫痫的脑电图和癫痫发作方式相同, 表现为迟发的全部或局部发作^[10]。本文除了语言障碍和学习能力差外, 未发现其他结构畸形。

在过去报道的 18P 三体中, 重复区域片段基本为 p11.32-p11.21 区域, 大部分通过染色体核型分析及 FISH 技术诊断, 其断裂位点并不清楚。本例采用微阵列技术可知断裂位点位于着丝粒附近区域, 与 Alberto Plaja^[9]报道的 2 例相似, 染色体着丝粒和着丝粒附近区域存在丰富的 AT 序列的卫星家族, 不同个体差异较大, 在那些染色体重复片段

中,常保持序高度一致并集中在染色体着丝粒附近区域,导致染色体发生断裂并与非同源染色体发生重排^[11]。18P 三体发生基因重组的机制主要有以下 4 种方式:①父母染色体非平衡易位,在既往报道的 18P 重复中,大部分是由于父母染色体平衡易位后染色体不平衡分离所致,本例染色体畸形属于此类型变异;②额外标记的染色体,患者多携带一条额外的染色体,含有 18 号染色体部分区域,传统的染色体核型分析技术难以检测出;③18 号染色体短臂部分缺失,出现一条额外的等臂染色体;④单纯的 18 号染色体短臂重复(dup18p)。

大部分微缺失、微重复综合征包含的不同的基因,导致基因型-表型的关联程度不明。本文使用微阵列技术,检测病变区域存在 14 919kb 的重复,区域范围较大,涉及多个致病基因(图 2),包括 *c18orf42*、*DLGAP1*、*EMILIN2*、*LPIN2*、*MYL12A*、*MYL12B*、*MYOM1*、*SMCHD1*、*TGIF1*、*METTL4*、*NDC80*、*EPB41L3* 和 *ZBTB14* 等基因。在这些基因中,大部分基因都是主要导致运动障碍以及外观发育异常,尚无发现有重大致畸和致死性基因。本例患者主要表现为语言发育落后及学习障碍,可能与重复区域内这些基因的共同效应相关。

在目前报道的文献中,有关患者生育能力的方面资料有限。1968 年报道的 1 例女性患者无法受孕^[4],Jedrasza^[5]首次报道的 1 例病例中,患者表现为无精症。在我国报道的 1 例能够正常妊娠,并将 18P 重复部分遗传给子代^[3]。子代再发的风险可能与形成染色结构畸变机制相关,如 18P 缺失后形成额外的 18P 等臂染色体,导致配子不平衡分配,形成 18P 单体或 18P 四体^[12],两种类型病变比 18P 要严重。另外,患者母亲再次妊娠将面临再发风险,需进行产前诊断。

参 考 文 献

[1] Jacobsen P, Mikkelsen M. Chromosome 18 abnormalities in a family with a translocation t(18p - , 21p+)[J]. J Ment Def-

ic Res, 1968, 12(2):144-161.

[2] 邓林贝. 单纯性染色体 18p 部分三体综合征患儿的产前遗传学诊断和文献回顾[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(7): 584-588.

[3] 姜雨婷,刘睿智. 遗传两代的易位型 18 号染色体短臂部分三体的遗传学分析[C]. 中国:重庆,2016:61.

[4] 王少敏. 父源性平衡易位致 21 号染色体部分单体和 18 号染色体部分三体一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(6): 710.

[5] Jedraszak G, Copin H, Demailly M, et al. Azoospermia and trisomy 18p syndrome: a fortuitous association? A patient report and a review of the literature[J]. Mol Cytogenet, 2015, 8(1): 34.

[6] Balasubramanian M, Sithambaram S, Smith K. Inherited duplication of the short arm of chromosome 18p11. 32-p11. 31 associated with developmental delay/intellectual disability [J]. Clin Dysmorphol, 2016, 25(1):19-22.

[7] Giordano M, Muratore V, Babu D, et al. A 18p11. 23-p11. 31 microduplication in a boy with psychomotor delay, cerebellar vermis hypoplasia, chorioretinal coloboma, deafness and GH deficiency[J]. Mol Cytogenet, 2016, 9(1): 89.

[8] Marical H, Le Bris MJ, Douet-Guilbert N, et al. 18p trisomy: a case of direct 18p duplication characterized by molecular cytogenetic analysis[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(18):2192-2195.

[9] Orendi K, Uhrig S, Mach M, et al. Complete and pure trisomy 18p due to a complex chromosomal rearrangement in a male adult with mild intellectual disability[J]. Am J Med Genet A, 2013, 161A(7):1806-1812.

[10] Verrotti A, Carelli A, di Genova L, et al. Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review[J]. Seizure, 2015, 32: 78-83.

[11] Hayden KE. Human centromere genomics: Now it's personal [J]. Chromosome Res, 2012, 20(5):621-633.

[12] Taylor KM, Wolfinger HL, Brown MG, et al. Origin of a small metacentric chromosome: familial and cytogenic evidence[J]. Clin Genet, 1975, 8(5):364-369.

(收稿日期:2018-10-17)

编辑:宋文颖