

3 号染色体三体、嵌合及单亲二体的临床特征及遗传咨询

韩春晓^{1#} 王小艳^{2#} 张玉鑫¹ 闫露露¹ 刘颖文¹ 宋婕萍^{2*} 李海波^{1*}

(1. 宁波市妇女儿童医院 出生缺陷综合防治实验室, 浙江 宁波 315012; 2. 湖北省武汉市湖北省妇幼保健院 检验科优生遗传实验室, 湖北 武汉 430070)

【摘要】 3 号染色体属于中着丝粒染色体, 可由于减数分裂后期同源染色体不分离, 或减数分裂末期和有丝分裂后期姐妹染色单体不分离, 导致三体及嵌合型三体。完全型的 3 号染色体三体(trisomy3)极其少见, 在妊娠早期自然流产标本中核型检出率约占 0.8%, 目前在活产儿中尚未见报道。3 号染色体三体主要以嵌合方式存在, 嵌合型 3 号染色体三体是一种较为罕见的常染色体异常, 多见于宫内生长受限、身材矮小、骨骼发育异常等先天性发育异常, 也有正常存活无异常临床表型的报道; 3 号染色体单亲二体的相关报道较少。本综述综合既往的文献、数据库等数据, 对 3 号染色体三体、嵌合型 3 号染色体三体、母源性及父源性 3 号染色体单亲二体的产生机制、发生率、临床表型、相关治疗、预后及再发风险等进行总结, 以期对 3 号染色体产前遗传学诊断及遗传咨询提供帮助。

【关键词】 3 号染色体; 三体; 嵌合; 单亲二体

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

3 号染色体属于 A 组较大的中着丝粒染色体(A 组: 1、2、3 号染色体), 该条染色体长约 198Mb (hg19), 约含 2.21 亿个碱基对, 携带约 1500 个基因, 约占人类染色体组总 DNA 的 6.4%。其中 1080 个编码基因, 727 个 OMIM 基因, 明确的致病性基因有 261 个, 126 个为隐性遗传病致病基因, 84 个为显性遗传病致病基因。3 号染色体上主要的微缺失微重复综合征有 3q29 复发性区域微缺失/重复综合征(OMIM # 609425)、3pt-p25 缺失综合征(OMIM # 613792)、3q13.31 缺失综合征(OMIM # 615433)等。

3 号染色体三体综合征是一种非常罕见的染色体异常, 主要是由于减数分裂后期同源染色体不分离或减数分裂末期和有丝分裂后期姐妹染色单体不分离导致。嵌合型 3 号染色体三体则通常是由于细

胞有丝分裂期错误导致部分细胞形成三体, 而另一部分细胞维持正常二倍体, 从而形成嵌合, 也可能是因减数分裂错误而形成的三体细胞部分发生三体自救(trisomy rescue), 将多余的一条染色体丢弃, 恢复成正常的二倍体细胞, 从而形成正常二倍体细胞和三体细胞的嵌合。在细胞发生三体自救的过程中可能形成 3 号染色体单亲二体(uniparental disomy, UPD)现象。本综述将对 3 号染色体三体、嵌合型 3 号染色体三体、3 号染色体单亲二体的产生机制、发生率、常见临床特征、治疗、预后及再发风险进行归纳, 以期对相关疾病的遗传学诊断及遗传咨询提供帮助。

1 3 号染色体三体及嵌合三体

1.1 产生机制及发生频率 如上所述, 3 号染色体完全三体或嵌合三体通常是由于亲本配子减数分裂或个体发育过程中体细胞有丝分裂染色体不分离引起^[1]。完全 3 号染色体三体是一种极为罕见且致命的染色体异常, 在早期妊娠流产的标本中核型检出率约 0.8%^[2], 在活产婴儿中并未报道。目前已报

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.02.003

韩春晓、王小艳并列第一作者

基金项目: 宁波市社会发展公益领域面上项目(2019C50070); 出生缺陷早期筛查与干预关键技术创新团队(2014B82003)

* 通信作者: 李海波, E-mail: lihaiibo-775@163.com; 宋婕萍, E-mail: songjieping@189.cn

道的3号染色体三体及嵌合三体超过15例。在正常发育的胚胎绒毛膜的绒毛中检测到的3号染色体三体嵌合,通常是局限性胎盘嵌合(confined placental mosaicism, CPM)。未见新生儿外周血中检测到3号染色体三体的报道。嵌合型3号染色体三体偶尔在胎儿羊水中被检测到,并与多种先天性结构异常相关。3号染色体的嵌合还包括额外小标记染色体(small supernumerary marker chromosomes, sSMC)嵌合、3号染色体长臂或短臂三体嵌合等。通常约70%的sSMC不会造成显著的临床影响。目前收录sSMC的知识库(<http://ssmc-tl.com/>)共收录了57例3号sSMC,其中9例有相关临床表型,与单亲二体相关的sSMC有1例。未见临床表型的3号染色体sSMC,多仅包含染色体着丝粒的区段(网站数据统计截止到2020年1月1日)。

1.2 3号染色体三体及嵌合体导致疾病的临床特征 结合已发表的数据,3号染色体嵌合体具有共同的临床表型,如宫内生长受限、出生后发育迟缓等,但表现多样^[3]。在已报道的产前病例中,3号染色体三体嵌合多在绒毛中被检出,也可在羊水中被检出,产前脐带血的报道较少见。

1.2.1 产前诊断中的3号染色体三体 Sachs等^[4]报道了2例绒毛活检样本(chorionic villus sampling, CVS)上发现的3号染色体三体嵌合现象。CVS检测到的嵌合比例分别为10%和71%。在CVS染色体嵌合检测的一项研究中, Hahne-mann等^[1]报道了10例3号染色体三体局限性胎盘嵌合。Srebniak等^[5]报道了一对双胞胎妊娠间存在明显的生长差异。其中之一的CVS为正常的男性核型。严重生长受限胎儿的CVS在短期培养中显示为100%的3号染色体三体,其他组织中未见3号染色体三体,并且,严重生长受限胎儿的CVS在长期培养过程中还发现了一个额外的来自3号染色体的sSMC。由于这对双胞胎都在25周时死于宫内,没有进一步的信息,因此这种不完全三体嵌合对表型的影响尚不十分清楚。3号三体的CPM可能对胎儿产生表型效应,也可能不产生影响^[6,7]。

通常在滋养细胞中,3号染色体三体细胞的比例比较高^[8],在羊水细胞中3号染色体三体也有一定的检出率。Hsu等^[9]回顾了2例羊水中检测到的

3号染色体三体嵌合现象。1例含5%3号染色体三体细胞,表型正常。另1例中,检出36%的3号染色体三体细胞,患者出现了多种先天性异常,包括双侧唇腭裂、先天性心脏缺陷、肺动脉狭窄、小眼睛、左耳异常和脊椎异常,该患儿出生18个月后死于先天性心脏病。在另外一篇相关报道中,1例羊水中包含22%的3号染色体三体的胎儿出现了明显的宫内生长受限(fetal growth restriction, FGR),最终由于羊水偏少及FGR而致不能足月出生^[10]。这些病例均未在其外周血淋巴细胞、皮肤成纤维细胞或颊黏膜脱落细胞中发现嵌合型3号染色体三体。

1.2.2 产后诊断的3号染色体三体 Hsu等^[9]总结了3例出生后被诊断为3号染色体三体嵌合患者。一名患有严重智力缺陷、矮小、颜面部畸形的成人;另一名患有矮小、色斑、髋关节脱位的成人;还有一名患有轻度畸形的婴儿,5个月后因严重发育不良死亡。Sheath等^[6]报道了1例活产嵌合型3号染色体三体患者,嵌合比例为16%。核型为47,XY,+3[3]/46,XY[16],患者在16个月时评估为发育迟缓和身材矮小。Yang等^[3]报告了1例5岁的男性患者,口腔/外胚层3号染色体三体细胞含量为9.5%~10.5%,中胚层来源的淋巴细胞中三体细胞含量高达95.5%~100%,表现为智力正常、多系统畸形,包括矮小、非典型的外胚层发育不良、严重腹泻和肢体畸形。Kekis等^[11]报道了1例16岁女性患者,同时在血液及颊黏膜脱落细胞中发现3号染色体三体嵌合现象,表现为慢性关节疼痛、易瘀伤、关节过度活动和畸形特征,包括颜面部畸形、褶皱耳,腭裂、罗宾序列征(Pierre-Robin sequence, PRS)病史,在大多数3号染色体三体病例中都存在生长受限。这些病例中,淋巴细胞中都发现了3号染色体三体细胞系,其他组织未知。在多数病例中,异常细胞系比例高达85%。与多种因素导致染色体异常从而引发多样化的临床表型的概念类似,3号染色体嵌合体的表型也具有多样性。这些因素包括非整倍体细胞在不同组织和母体中的分布以及遗传-环境的相互作用^[12]。因此,定义这种罕见的复杂的嵌合型3号染色体三体还需要更多的病例。本综述回顾了既往发表的一些病例的细胞遗传学状况和临床表型(表1),以便于读者全面比较评估。

表1 3号染色体三体嵌合病例总结

作者/发表日期(年)	产前	产后	羊水(%)	胎盘(%)	外周血(%)	皮肤(%)	颊细胞(%)	核型	临床表型
Metaxotou/1981		√	—	—	100	0	—	47, XX, +3	女性, FGR, 发育缓慢, 颜面部畸形, 青光眼, 耳廓畸形、动脉导管闭锁, 5个月大时死亡
Kuhn/1987		√	—	—	5	—	—	—	女性, 8岁时, 心理年龄11个月; 32岁, 身材矮小, 双耳结构异常, 人中短, 颈短, 胸骨短, 双侧猿类皱褶, 脊柱裂, 双侧髋关节脱位, 靠协助站立
DeKeyser/1988		√	—	—	2岁: 10 21岁: >50	0	—	—	女性, 21岁, Bartter综合征、身材矮小、右眼阙如、左髋关节脱位、并趾
Smith/1988		√	—	—	86	—	—	—	女性, 颜面部畸形, 小耳, 背部水肿, 发绀, 先天性白内障, 额前凸, 小头症, 肥胖, 杏仁状眼, 会聚性斜视, 内眦赘皮, 双侧褶皱掌纹
Gueneri/1989	√		0	46	—	—	—	—	女性, 出生时正常
DeLozier-Blanchet/1995	√		0	12-20	—	—	—	—	男性, FGR, 3岁正常
Hsu/1997	√		5	—	0	0	—	—	男性, 出生时正常
Hsu/1997	√		35	20	0	33	—	47, XY, +3[33%] /46, XY[67%]	男性, 双侧唇腭裂、法洛四联症、肺动脉狭窄、小眼, 白内障、耳发育不全、脊椎异常、严重的舒张功能障碍, 继发冠心病18个月死亡
Zaslav/2004	√	√	23	4	0	0	—	47, XX, +3[8] /46, XX[27]	女性, FGR, 羊水过少。出生时正常, 11个月时正常
Crkvenac-Gornik/2005		√	—	—	100	1	—	—	男性, 双侧白内障, 唇腭裂, 房间隔缺损, 脑室周围缺氧性囊性白质软化症
Sheath/2010	√	√	15.6	93.5	0	2	9	47, XY, +3[3]/ 46, XY[16]	男性, FGR, 身材矮小, 16个月其他方面正常
KapayA/2012	√	√	0	100	—	—	—	47, XY, +3[10]	男性, 7个月, 产前超声提示 FGR, 胎儿发育不良导致早产、尿道下裂、腹股沟疝气、脐疝, 10个月时因慢性间质性肺炎和肺动脉高压死亡
Yang/2015		√	—	—	95.5	15.5	—	—	男性, 5岁, 多种系统畸形, 包括矮小、非典型的外胚层发育不良、严重腹泻和肢体畸形
Kesis/2016		√	—	—	间期 5.5 中期 22.5	—	—	—	女性, 16岁, 慢性关节疼痛、易瘀伤、关节过度活动和畸形特征, 包括面部畸形、褶皱耳, 腭裂, PRS病史
Tang/2017	√	√	3	—	—	—	17.5~19	47, XX, +3[3]/ 46, XY[35]	FGR, 出生后正常

1.3 嵌合比例与表型异常严重程度的关系 目前报道的病例无法证明3号染色体三体嵌合比例与表型异常严重程度存在相关性。Kuhn等^[13]报道了1例含5%的低比例嵌合3号染色体三体病例, 但仍然出现身材矮小、双耳结构异常、人中短、颈短、胸骨短、双侧猿类皱褶、脊柱裂、双侧髋关节脱位等表现。由于嵌合的具体组织器官及嵌合比例无法准确评估, 对嵌合造成的异常容受性差异难于进行系统研究。

1.4 3号染色体额外小标记染色体嵌合 目前sSMC知识库(<http://ssmc-tl.com/>)共收录的3号sSMC中9例有相关临床表型, 主要症状包括发育迟缓、身材矮小、多发器官发育异常。由sSMC知识库可见, 收录3号染色体sSMC嵌合体的嵌合比例最高为70%, 但其疾病的严重程度与嵌合比例没有明显的相关性, 且多为新发病例。

1.5 治疗和预后 对3号染色体嵌合患者的干预

主要是对症处理, 包括外科手术和发育迟缓的支持治疗等。治疗手段因具体症状而异, 通常需多学科联合治疗。

1.6 再发风险评估及遗传咨询意见 完全型3号染色体三体对胎儿发育是致死性的, 嵌合型3号染色体三体多为新发突变, 再发风险低。对于产前诊断中发现的3号染色体嵌合, 建议结合荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)、染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)等细胞遗传学检测结果、超声结果以及结合胎儿生长情况, 综合评估胎儿整体情况与预后。

2 单亲二体

2.1 3号染色体父源性[paternal uniparental disomy, UPD(3)pat]和母源性[maternal uniparental disomy, UPD(3)mat]单亲二体及其所涉及疾病

3号染色体单亲二体现有报道较少。目前 Geneimprint 数据库(<http://geneimprint.com>)上记录了3号染色体上仅存在3个生物信息学预测的印记基因(Predicted):2个基因(*ALDH1L*、*Z1C1*)为母源性表达,1个基因(*HES1*)为父源性表达,未见功能明确的印记区域和基因报道。

目前 UPD(3)mat 相关致病报道多为 UPD 纯合区域隐性遗传基因突变导致疾病。Fassihi、Hon 等^[14-15]研究发现2例大疱性表皮松解症(epidermolysis bullosa)患者存在 UPD(3)mat,涉及3p21.31 区段隐性致病基因Ⅶ型胶原基因(*COL7A1*)的突变;Hoffman 等^[16]研究发现1例 Fanconi-Bickel 综合征患者存在 UPD(3)mat, *ABCC8* 基因纯合突变是导致患者糖代谢和胰岛素分泌紊乱的根本原因,该基因位于染色体3q26.2。Schollen 等^[17]研究发现1例先天性糖基化型糖尿病患者为 UPD(3)mat,是因3q27.1 基因 *ALG3* 纯合突变引起。

Liehr 等^[18]报道了1例双胞胎妊娠不完全三体自救导致 UPD(3)mat 和核型 47,XX,min(3)(:p12.2->q10;>[100%],这种染色体不平衡异常不一定会导致临床后果。另外,Betz 等^[19]发现1例不明原因的 UPD(3)mat 患者,核型 46,XX,inv(3)(p12q24),出现智力障碍表现。Bruno 等^[20]报道了1例 17 Mb 的节段性(segmental uniparental disomy, sUPD)UPD(3)mat 患者存在整体发育迟缓,无明显畸形特征。

Xiao 等^[21]首次发现了人类 UPD(3)pat,病例无明显疾病表型。这也说明父源3号染色体上没有导致严重疾病的重要的印记基因。Matejas 等^[22]发现1例 UPD(3)pat 合并 Pierson 综合征患者,涉及3p21.31 中的 *LAMB2* 基因纯合突变,其父亲为杂合携带者,母亲为野生型。先证者在17个月时死于败血症。

另外,针对不明来源的3号染色体 UPD, Rodríguez-Santiago 等^[8]研究发现1例正常成年人3号染色体3pter-p21.33 区域存在嵌合型 sUPD,嵌合比例约18%。暂未发现有力证据支持父源 UPD/母源 UPD 可导致个体异常表型,且3号染色体上无明确印记区域,若父/母3号染色体存在隐性遗传致病基因突变,可能导致相应的疾病发生。

2.2 UPD3 导致疾病的临床特征 3号染色体并

非常规定义上的印记染色体,所以涉及3号染色体相关的单亲同二体 UPD 以增加隐性遗传病发病的风险受到关注。

Fassihi 等^[14]报道中 UPD(3)mat 导致的隐性营养不良型大疱表皮松解症(dystrophic epidermolysis bullosa, DEB),无水疱性皮肤病家族史。患者出生时表现骶部和腿部有大范围糜烂,其他临床表现正常,细胞遗传学分析显示为正常核型 46,XY。随着年龄增长,皮肤水疱和糜烂面积逐渐增大,手部与脸部尤为严重。大疱表皮松解症(epidermolysis bullosa, EB)可分为隐性营养不良型大疱性表皮松解症(recessive dystrophic epidermolysis bullosa, RDEB)和显性营养不良型大疱性表皮松解症(dominant dystrophic epidermolysis bullosa, DDEB)两大类。每一种类型又进一步分为多个临床亚型。没有已知的 DEB 家族史并不排除患病的可能。DEB 的典型临床特征:从出生开始就存在,基膜下的密性皮下层反复出现水疱。DEB 的症状和体征在不同患者中有很大差异。水疱可能仅影响手、脚、膝盖和肘部,也可能涉及全身,导致患者视力丧失,留下瘢痕及其他严重的问题。根据该病的遗传模式和特点,研究人员将 DEB 分为多个临床型。虽然这些类型在严重程度上有所不同,但它们的特征明显重叠,且由同一基因的突变引起的。隐性营养不良型大疱性表皮松解症(RDEB-sev gen)是亚该病的典型表现,也是最严重的一种^[23]。根据数据统计,EB 的总患病率为每100万活产中11.07例^[24]。DDEB 和 RDEB 的患病率分别为每100万活产中1.49和1.35例^[25]。

Hoffman 等^[16]报道 UPD(3)mat 导致的1例严重 Fanconi-Bickel 综合征(Fanconi-Bickel syndrome, FBS),这是一种罕见的葡萄糖转运障碍,由常染色体隐性突变引起。以肝肾糖原积累、近端肾小管功能障碍、葡萄糖和半乳糖利用障碍为特征。先证者是一名23个月大的女性患有FBS,其特征较典型的FBS表现出更严重低血糖。报告显示FBS患者的胰岛素分泌减少,但该患者表现出高胰岛素血症(hyperinsulinism, HI)。在19个月时由于股骨骨折和佝偻病就诊,诊断为高胰岛素血症高氨血症综合征。基因检测结果提示 *GLUD1* 基因突变。2岁时再次由于低血糖就诊,出现生长迟缓、肌张力减退、可以坐但不能行走、接收性语言功能正常、无沟通能力。

Schollen 等^[17]报道 UPD(3)mat 导致先天性糖基化型糖尿病。表现为小头畸形,眼睑裂隙向下倾斜,口呈三角形,第一指长于第二和第三指,手指侧偏,双足畸形。4岁时,发现头围偏小、癫痫。发育迟缓,躯干张力减退,脊柱侧凸,最后因视力萎缩而失明。先天性糖基化障碍(congenital glycosylation disorder, CDGs)是一类因糖蛋白上天冬酰胺链聚糖或低聚糖的合成和加工过程中的酶缺陷而引起的常染色体隐性遗传疾病。迄今为止,已报道 60 多种不同类型的 CDG。ALG3-CDG 型极其罕见, I 型 CDG 是由脂联低聚糖链的组装及其向初生蛋白的转移障碍所引起^[26]。截至 2015 年,共报告了 11 例患者,特征包括严重的神经系统病变、小头畸形、癫痫、面部畸形特征、骨骼异常(关节多形畸形、软骨发育不全、点状软骨发育不全)和眼睛异常(白内障、角膜混浊、虹膜缺损)。

Pierson 综合征是一种常染色体隐性遗传疾病,包括弥漫性系膜硬化的先天性肾病综合征和眼部异常,睫状肌和瞳孔肌的小角膜和发育不全,以及其他异常。许多患者早年夭折,而幸存者表现出神经发育迟缓和视力丧失。*LAMB2* 基因突变也会导致肾病综合征 5 型,可能患有轻度眼部异常^[27]。Matejas 等报道的 1 例 UPD(3)pat 合并性 Pierson 综合征,临床症状与已经报道的 Pierson 综合征相似。出生后不久出现低蛋白尿,在 3 周内,发展为终末期肾衰竭;20 天开始腹膜透析;双侧肌肉萎缩症,诊断为 Pierson 综合征;右眼小眼球,伴有视网膜脱离和眼球震颤;肌张力减退、运动发育迟缓;16 个月曲霉菌感染,17 个月死于败血症。

2.3 治疗与预后 据估计,美国人群 RDEB 携带的频率为 1/370。*COL7A1* 的致病变异外显率是 100%^[28]。RDEB 的治疗分为对症性及基因治疗,临床上应该切开和排出水疱,以防止脓液压力扩散。如果有感染,可局部使用抗生素。不能愈合的伤口可用生物皮肤替代物或暂时的猪或人尸体皮肤移植来覆盖。目前正在临床试验的治疗方法,包括基因纠正的自体表皮移植。干细胞治疗包括骨髓移植、间充质干细胞和 IPS 细胞和基因修正的成纤维细胞^[29]。最近的一项临床试验表明,自体转基因角质形成细胞培养对患有严重交界型大疱性表皮松解症(junctional epidermolysis bullosa, JEB)的 7 岁儿童

具有再生完整、功能完整的表皮的功效^[23]。一旦在受累家庭成员中发现 *COL7A1* 致病性变异,在妊娠期须进行产前检测或对 DEB 进行植入前遗传学诊断。

目前尚无 FBS 的具体治疗方法, FBS 的治疗包括肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)的治疗,维持水和电解质平衡。补充维生素 D、钙、磷和碳酸氢盐。提倡少食多餐,多食生淀粉^[30]。对于由 UPD3 导致的隐性遗传病,按相应疾病对症治疗,预后与疾病类型相关,不同疾病预后不一。

2.4 再发风险评估及遗传咨询意见 UPD3 大多是生殖细胞形成过程中染色体不分离导致三体进而又发生三体自救的随机事件,再发风险极低,与普通人群概率相似,研究表明 UPD 在人群的发生率大约为 1/2000^[31]。3 号染色体因为没有明确致病的印记基因,因此对 UPD3 致病因素更多的是考虑其可能增加染色体隐性遗传疾病的发病风险。产前诊断中如果发现涉及 3 号染色体的 sSMC 或低比例三体嵌合,建议进行短片段重复序列(short tandem repeat, STR)或基于单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)探针的 CMA 检测,以明确是否存在 UPD 及大片段纯合区域,如果胎儿存在明确的隐性遗传疾病表型,建议进行全外显子测序以明确是否存在隐性遗传基因的纯合变异。

参 考 文 献

- [1] HAHNEMANN JM, VEJERSLEV LO. European collaborative research on mosaicism in CVS (EUCROMIC)—fetal and extrafetal cell lineages in 192 gestations with CVS mosaicism involving single autosomal trisomy[J]. *Am J Med Genet*, 1997, 70(2): 179-187.
- [2] JACKSON-COOK C. Constitutional and acquired autosomal aneuploidy[J]. *Clin Lab Med*, 2011, 31(4):481-511.
- [3] YANG YJ, YAO X, GUO J, et al. Trisomy 3 mosaicism in a 5-year-old boy with multiple anomalies; A very rare case[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(6): 1590-1594.
- [4] SACHS ES, JAHODA MG, LOS FJ, et al. Interpretation of chromosome mosaicism and discrepancies in chorionic villi studies[J]. *Am J Med Genet*, 1990, 37(2): 268-271.
- [5] SREBNIAK M, NOOMEN P, DOS SANTOS P, et al. An incomplete trisomy 3 rescue resulting in a marker chromosome and UPD(3)—difficulties in interpretation[J]. *Prenat Diagn*, 2008, 28(10): 967-970.
- [6] SHEATH KL, ASQUITH PM, ZHANG L, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 3 mosaicism in a fetus with severe IUGR

- [J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(8): 803-805.
- [7] KAPAYA H, IKHENA SE, BROOKMAN MJN. Trisomy 3 confined placental mosaicism: A management dilemma[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2012, 32(7): 696-698.
- [8] RODRÍGUEZ-SANTIAGO B, MALATS N, ROTHMAN N, et al. Mosaic uniparental disomies and aneuploidies as large structural variants of the human genome [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87(1): 129-138.
- [9] WOLSTENHOLME J. Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization [J]. *Prenat Diagn*, 1996, 16(6): 511-524.
- [10] ZASLAV AL, PIERNO G, DAVIS J, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 3 mosaicism[J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(9): 693-696.
- [11] KEKIS M, HASHIMOTO S2, DEEG C, et al. A case of constitutional trisomy 3 mosaicism in a teenage patient with mild phenotype[J]. *Eur J Med Genet*, 2016, 59(11): 569-572.
- [12] WILSON GN. The MEF2C gene-microdeletion 5q14.3 dilemma and three axioms for molecular syndromology[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(4): 916-917.
- [13] KUHN EM, SARTO GE, BATES BJ, et al. Gene-rich chromosome regions and autosomal trisomy. A case of chromosome 3 trisomy mosaicism[J]. *Hum Genet*, 1987, 77(3): 214-220.
- [14] FASSIHI H, WONG T, WESSAGOWIT V, et al. Target proteins in inherited and acquired blistering skin disorders [J]. *ClinExpDermatol*, 2006, 31(2): 252-259.
- [15] HON KL, BURD A, CHOI PC, et al. Epidermolysis bullosa in three Chinese neonates[J]. *J Dermatolog Treat*, 2007, 18(5): 306-311.
- [16] HOFFMAN TL, BLANCO E, LANE A, et al. Glucose metabolism and insulin secretion in a patient with ABCC8 mutation and Fanconi-Bickel syndrome caused by maternal isodisomy of chromosome 3[J]. *Clin Genet*, 2007, 71(6): 551-557.
- [17] SCHOLLEN E, GRUNEWALD S, KELDERMANS L, et al. CDG-Id caused by homozygosity for an ALG3 mutation due to segmental maternal isodisomy UPD3(q21.3-qter)[J]. *Eur J Med Genet*, 2005, 48(2): 153-158.
- [18] LIEHR T. Uniparental disomy UPD in clinical genetics: a guide for clinicians and patients[M]. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014.
- [19] BETZ A, TURLEAU C, de GROUCHY J. Heterozygosity and homozygosity for a pericentric inversion of human chromosome 3[J]. *Ann Genet*, 1974, 17(2): 79-80.
- [20] BRUNO DL, WHITE SM, GANESAMOORTHY D, et al. Pathogenic aberrations revealed exclusively by single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping data in 5000 samples tested by molecular karyotyping[J]. *J Med Genet*, 2011, 48(12): 831-839.
- [21] XIAO P, LIU P, WEBER JL, et al. Paternal uniparental isodisomy of the entire chromosome 3 revealed in a person with no apparent phenotypic disorders [J]. *Hum Mutat*, 2006, 27(2): 133-137.
- [22] MATEJAS V, MUSCHEITES J, WIGGER M, et al. Paternal isodisomy of chromosome 3 unmasked by autosomal recessive microcoria-congenital nephrosis syndrome (Pierson syndrome) in a child with no other phenotypic abnormalities[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(10): 2601-2604.
- [23] HIRSCH T, ROTHOEFT T, TEIG N, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells[J]. *Nature*, 2017, 551(7680): 327-332.
- [24] SIPRASHVILI Z, NGUYEN NT, GORELL ES, et al. Safety and wound outcomes following genetically corrected autologous epidermal grafts in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa[J]. *JAMA*, 2016, 316(17): 1808-1817.
- [25] FINE JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis bullosa registry[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(11): 1231-1238.
- [26] LEPAIS L, CHEILLAN D, FRACHON SC, et al. ALG3-CDG; Report of two siblings with antenatal features carrying homozygous p.Gly96Arg mutation[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(11): 2748-2754.
- [27] LEHNHARDT A, LAMA A, AMANN K, et al. Pierson syndrome in an adolescent girl with nephrotic range proteinuria but a normal GFR[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(5): 865-868.
- [28] PFENDNER E, UITTO J, FINE JD. Epidermolysis bullosa carrier frequencies in the US population[J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 116(3): 483-484.
- [29] BRAUN CJ, BOZTUG K, PARUZYNSKI A, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome—long-term efficacy and genotoxicity[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(227): 227ra33.
- [30] KEHAR M, BIJARNIA S, ELLARD S, et al. Fanconi-Bickel syndrome-mutation in SLC2A2 gene[J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(11): 1237-1239.
- [31] 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.

(收稿日期:2020-04-21)

编辑:熊诗诣