

# 6 号染色体三体、嵌合及单亲二体的产前遗传学诊断及临床特征

曾婷<sup>1\*</sup> 刘锦华<sup>2\*</sup> 邹永毅<sup>3\*</sup>

(1. 香港大学深圳医院 产前诊断中心, 广东 深圳 518053; 2. 延安大学附属医院 生殖医学中心, 陕西 延安 716000; 3. 江西省妇幼保健院 产前诊断中心, 江西 南昌 330006)

**【摘要】** 6 号染色体属于 C 组亚中着丝粒染色体, 减数分裂和有丝分裂后期的染色体不分离可导致三体现象。完全型 6 号染色体三体是罕见的染色体数目异常, 大多在胚胎时期停育或在孕早期流产; 嵌合型 6 号染色体三体可在活产儿中存在, 根据嵌合比例及组织分布临床表型存在很大的差异; 单亲二体可增加常染色体隐性疾病的发病风险, 父源性 6 号染色体单亲二体还可导致表观遗传疾病暂时性新生儿糖尿病 1 型。产前诊断对这些疾病的早期诊断、早期预防和治疗有重要意义。本文对 6 号染色体三体、6 号染色体三体嵌合体、单亲二体的产生机制、发生率、临床表型、实验室检查、相关治疗、预后及再发风险等进行综述, 为 6 号染色体相关疾病产前遗传学诊断及遗传咨询提供参考。

**【关键词】** 6 号染色体; 三体; 嵌合; 单亲二体

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

6 号染色体属于 C 组亚中着丝粒染色体, 大小约为 170Mb, 共有 216 个 OMIM 基因, 其中常染色体隐性遗传病相关基因 129 个, 常染色体显性遗传基因 84 个。6 号染色体涉及的疾病包括帕金森病、遗传性血色素沉着病、癫痫、精神分裂症、癌症、心脏病等。6 号染色体三体(trisomy 6, T6)大多在胚胎时期停育或在孕早期流产; 嵌合型 T6 则是一种较罕见的染色体异常, 可在活产儿中存在, 临床表型存在很大的差异。6 号染色体 6q24 区间内存在致病的印记基因 *PLAGL1* 或 *HYMAI*, 父源性 6 号染色体的单亲二体[uniparental disomy 6, UPD(6)]与表观遗传疾病暂时性新生儿糖尿病 1 型(transient neonatal diabetes 1, TNDM1)(OMIM # 601410)发病相关。本文对 T6、嵌合型 T6、UPD(6)的产生机制、发生率、临床表型、实验室检查、相关治疗、预后及再发风险等进行综述, 为 6 号染色体相关疾病产前遗传学诊断及遗传咨询提供参考。

## 1 6 号染色体三体

1.1 产生机制及发生频率 完全型 T6 是罕见的染色体数目异常, 通常为致死性病变, 胚胎时期停育或孕早期流产。据报道, 完全型 T6 在 7036 例和 2502 例流产组织中检出的比例分别为 0.67% 和 0.52%<sup>[2,3]</sup>, 江西省妇幼保健院产前诊断中心在 1028 例流产组织中共检出 4 例完全型 T6, 占比 0.39%。

完全型 T6 或部分型 T6 的产生通常由亲本配子减数分裂或细胞有丝分裂染色体不分离导致, 包括生殖细胞形成过程中减数分裂不分离, 异常的配子受精后形成三体型和单体型的合子, 或由合子期有丝分裂错误产生。6 号部分三体大多数发生在染色体平衡易位携带者子代中。

1.2 临床特征 完全型 T6 是指所有的细胞均为 6 号染色体三体, 尚无活产儿报道。多个研究团队报道过 6 号染色体部分三体病例, 其中 6p 三体综合征患者有 80 例报道<sup>[4]</sup>, 涵盖新生儿到成年病例, 病情的严重程度和症状取决于重复片段的大小、位置以

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.02.001

\* 通讯作者: 曾婷, E-mail: zengt8@hku-szh.org; 刘锦华, E-mail: jinhuass@163.com; 邹永毅, E-mail: zouyongyi@gmail.com

及涉及的基因<sup>[5,6]</sup>。6p 三体综合征患者常伴有发育迟缓、智力障碍、部分伴有独特的面部特征(小头、高额头、眼皮松弛等)<sup>[5,7]</sup>。有些 6p 部分三体患者无明显异常表型或表型较轻,有基本的生活自理能力<sup>[8,9]</sup>。

1.3 治疗与预后 6 号部分三体临床表型差异较大,对患者的干预主要为对症处理,如对结构畸形的手术治疗,及对发育迟缓智力障碍的支持治疗。对脊柱弯曲的物理矫正或手术治疗等<sup>[9]</sup>。大多数 6 号部分三体患儿存在智力发育障碍,需接受特殊教育<sup>[12]</sup>。

1.4 鉴别诊断及实验室检查 T6 一般直接进行染色体核型分析检测,也可选取染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)、多重连接探针扩增技术检测(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)、荧光定量 PCR(quantitative fluorescent polymerase chain reaction, QF-PCR)及荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术进行诊断。针对 6 号部分三体, CMA 或基于高通量测序的低深度全基因组测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)技术可用来确定重复区域的具体位置及片段大小,更为精准和高效。

1.5 再发风险及遗传咨询意见 完全型 T6 及部分型 T6 的再发风险与夫妇是否存在生殖腺低比例 T6、部分三体嵌合及平衡易位相关。若患者父母双方的外周血染色体核型正常,排除生殖腺低比例嵌合等因素,其再发风险与正常人发生率无明显差异。若患者父母一方染色体核型为 6 号部分三体,其子代的再发风险按理论计算为 50%。若夫妇任一方携带了 6 号部分三体或平衡易位,可通过胚胎植入前筛查以获得健康的胚胎,从而获得健康的子代。

## 2 6 号染色体三体嵌合体

2.1 概况 产前诊断中三体嵌合体的表型受到多种因素影响,如限制性胎盘嵌合、UPD 中印记基因的影响、嵌合比例、嵌合细胞在不同组织器官中的分布等。T6 嵌合体与宫内生长受限、多发畸形、生长发育迟缓、皮肤色素异常等表型相关<sup>[13]</sup>。129 017

例绒毛膜标本遗传学研究结果显示,1923 例样本存在染色体异常嵌合现象,占比 1.49%,其中 T6 嵌合发生频率为 0.2%<sup>[14]</sup>; Hsu 等<sup>[15]</sup>回顾研究了 151 例羊水细胞遗传学检测结果,发现 3 例存在比例低于 7%的 T6 嵌合,其中有 1 例新生儿的外周血染色体核型分析未见 T6 嵌合。通过观察与总结产前及产后 T6 嵌合的相关临床表型,可为遗传咨询和诊断提供更为准确的依据。

2.2 6 号染色体三体嵌合体临床特征 T6 嵌合体在活产儿中表型差异大,与嵌合比例以及嵌合体在组织器官的嵌合分布密切相关,其主要与胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、身体、面部、肢体不对称等多发畸形、生长发育迟缓,皮肤色素异常密切相关<sup>[13]</sup>。Petkovic 等<sup>[16]</sup>报道在 1 例 2 岁男孩的线状表皮痣成纤维细胞中发现嵌合型 T6,受累皮肤核型为 47,XY,+6,此患儿外周血染色体核型为 47,XY,+6/46,XY, FISH 结果显示 2/3 细胞核型为 47,XY,+6。出生时早产,患有黄疸,12 个月时,手臂上有粗糙的、橙色的线性损伤,手臂上和腿上有色素沉着,身体状况良好,发育正常,未见其他明显的临床异常症状。Destree 等<sup>[17]</sup>报道的 1 例孕 18 周核型为 mos 47,XX,+6/46,XX 的嵌合体胎儿,产前超声显示多发畸形,包括脑积水、小脑蚓体发育不全、分裂手;患儿早产,产后发现心脏室间隔缺损、脑积水、肠管发育不良、脊柱侧弯、手指脚趾畸形、低位耳等多发畸形且伴有生长发育迟缓和皮肤线状性瘙痒。取其外周血和其他一些组织进行染色体核型分析与 FISH 检测,发现外周血核型正常,手部和腹股沟区的成纤维细胞、胎儿脐带成纤维细胞及羊水细胞的核型为嵌合型 T6,比例分别为 3%、20%、40%及 13.3%(Ⅲ型嵌合)。FISH 结果显示:T6 在肺组织、肾组织、脑组织、心脏组织及胎盘组织的嵌合比例分别为 17%、7%、1%、13%及 25%。在产前绒毛膜取样中有 5 例 T6 嵌合比例小于 10%的嵌合体为胎盘组织嵌合,胎儿表型正常,3 例多发性先天畸形胎儿绒毛膜取样的嵌合比例, FISH 结果显示不同组织中,三体嵌合分布水平不同。另有文献报道,有 2 例表型正常的胎儿,其胎盘组织的 T6 嵌合比例分别为 10% 和 6%;4 例多发畸形胎儿中,

经羊膜穿刺术或绒毛膜取样术后,其 T6 嵌合比例分别是 13.3%、13.5%<sup>[13]</sup>、60%<sup>[18]</sup>和 33%<sup>[19]</sup>。Wegner 等<sup>[13]</sup>发现在同一胎儿的羊水细胞、淋巴细胞、尿液细胞中核型分别为 mos 47,XY,+6/46,XY,46,XY,mos 47,XY,+6/46,XY,T6 嵌合比例分别为 13.5%、0%、15%。此胎儿在孕 40 周出生后心脏超声显示肺动脉瓣狭窄、三尖瓣关闭不全、室间隔缺损、动脉导管和卵圆孔未闭等多发畸形且伴有生长发育迟缓。Chen 等<sup>[18]</sup>报道 1 例胎儿,皮肤成纤维细胞存在嵌合比例为 48%的 T6 合并母源性 UPD(6),在 23 周时因外脑膜和房室间隔缺损而宫内死亡。还有文献报道 8 例 T6 嵌合体中,有 3 例存在异常产前超声表现,包括手指和脚趾、大脑、心脏或泌尿系统异常,手裂、双脐静脉、肾盂扩张、颈部透明层增厚、先天性心脏病、脑积水。另外 5 例则表型正常。Wallerstein 等<sup>[19]</sup>报道 1 例 19<sup>+</sup>周的胎儿,羊水细胞核型为 mos 47,XX,+6,inv(9)(p11q13)/46,XX,inv(9)(p11q13),产前超声显示双脐静脉、双侧肾盂扩张 6mm,股骨短,低体重。皮肤成纤维细胞培养分析,核型为 46,XX,inv(9)(p11q13)。胎盘组织的核型分析发现,20 个细胞均存在 T6。因此,胎儿组织检测结果提示限制性胎盘嵌合对胎儿可能具有表型影响效应。Miller 等<sup>[20]</sup>报道 1 例嵌合型 T6 活产婴儿,右手和腹股沟成纤维细胞 T6 嵌合比例分别为 3%和 20%。胎儿在 12 周时出现发育迟缓、颈项透明层增厚。胎儿在 25 周时早产,出生时发现其有先天性心脏病,并指(趾)、肌肉张力低、吸吮不良、感音神经性耳聋和早产儿视网膜病变等表型。在其 2 岁时,发现有明显的生长发育迟缓。

### 2.3 治疗与预后

胎儿宫内生长情况可通过超声生长发育曲线评估,对于病理性心率强制性选择剖宫产。表皮痣可局部应用质类固醇治疗,数天后瘙痒症状可以改善,但线性红斑和(或)斑点丘疹持续存在。相关畸形可根据严重程度行手术矫正<sup>[13]</sup>。同时,T6 嵌合体的活产儿,长期的发育评估是至关重要的。

### 2.4 实验室检查

T6 嵌合体可通过胎儿皮肤组织活检,羊水细胞、绒毛细胞、脐带血淋巴细胞进行检测,检测技术包括 G 显带技术、FISH、CMA、CNV-

seq。在胎儿超声检查出现异常的情况下,胎儿同时进行脐血及羊水取样用于细胞遗传学分析是必要的<sup>[13]</sup>。羊膜穿刺术中对未培养的羊水细胞的分子遗传分析对于证实嵌合体和遗传定位非常重要。

### 2.5 再发风险评估

在产前诊断中发现染色体嵌合体是目前遗传咨询领域的难点。由于不能评估在不同组织中的嵌合体分布,因而无法评估患病风险及再发风险<sup>[21]</sup>。嵌合体是介于整倍体和非整倍体之间,可能增加异常遗传和不良妊娠结局的风险。嵌合体的表型取决于受累组织的类型和异常细胞的比例,有些嵌合体胚胎会继续发育,但有些也会在早期就遭受流产的结局。由于胎盘存在限制性胎盘嵌合的情况,因而胎盘的核型有可能与胎儿的核型不甚相同,可出现假阳性和(或)假阴性结果<sup>[22]</sup>。

## 3 6 号染色体单亲二体

### 3.1 概况

UPD 是指在染色体核型中,整条同源染色体或部分片段均来源于双亲中的一方。每条染色体均可能发生 UPD,其形成机制主要包括配子互补、三体自救、单体复制、有丝分裂异常等,UPD 可能由于印记基因效应或隐性基因纯合突变导致相应疾病的发生。

父源 UPD(6)与 TNDM1(OMIM# 601410)相关<sup>[23]</sup>。在新生儿中,TNDM 的发病率为 1/500 000~1/400 000,TNDM 大致可分为 TNDM1、TNDM2、TNDM3 3 种类型<sup>[24]</sup>,其中 TNDM1 占 TNDM 的多数,大部分病例与染色体 6q24 基因印记异常相关。正常情况下,母源 6q24 相关印记基因在配子形成过程中因甲基化而不表达,而该印记区间内父源等位基因表达<sup>[25]</sup>。父源性 UPD(6)时,6q24 区域内印记基因均来自父本,呈现过表达状态,导致 TNDM1 疾病发生<sup>[26]</sup>。此外,6q24 区域父源性非平衡重复及母源性甲基化缺陷也是导致疾病发生的原因。根据临床研究统计,TNDM1 病例中父源 UPD 病例占 41%,父源非平衡性重复占 33%,母源性基因甲基化缺陷占 26%<sup>[27]</sup>。TNDM1 主要与 6q24 区域内 *PLAGL1* 或 *HYMAI* 基因印记相关,与其突变无明显相关性。母源性 *PLAGL1* 或 *HYMAI* 基因被甲基化在子代中不表达,父源性 UPD(6)

*PLAGL1* 或 *HYMAI* 过表达而导致疾病的发生。部分患者由于父源性染色体 6q24 区域重复导致,理论上 50% 的概率遗传给后代。位于 6p22.1 区间的 *ZFP57* 基因突变可导致 *PLAGL1* 基因低甲基化而致病;*PLAGL1* 基因低甲基化也可能与 *MLRP2* (NM\_001174081)、*NLRP7* (NM\_001127255) 和 *KHDC3L* (NM\_001017361) 基因罕见突变相关,但临床表型可能与 6q24 基因印记异常导致的 TNDM1 有所不同<sup>[27]</sup>。

大部分 6q24 TNDM1 具有正常的染色体核型,完全性 UPD(6) 主要是由于单体/三体自救导致,多为减数分裂中错误形成的非整倍体在受精过程中发生补救后保持的正常二倍体形式,然而纠正过程的随机性导致了 UPD 的发生。有研究显示,在 UPD 病例中,发生纠正的二倍体细胞正常发育为胚胎,而三体细胞进一步分化形成限制性胎盘嵌合 (confined placental mosaicism, CPM), CPM 及 UPD 之间的联系是支持三体自救产生 UPD 的主要因素<sup>[28]</sup>。

UPD 的发生增加常染色体隐性遗传病的发病风险<sup>[29]</sup>: 6p21.33 *C4A* 基因突变导致的系统性红斑狼疮<sup>[30]</sup>, 6p21.33 *CYP21A2* 基因突变导致的 21-羟化酶缺乏症<sup>[31]</sup>, 6p21.1 *CUL7* 基因突变导致的 3M 综合征<sup>[32]</sup>, 6q23.3 *IFNGR1* 基因突变导致的 IFN- $\gamma$  受体 1 缺乏症<sup>[33]</sup>, 6p21.3 *TULP1* 基因突变导致的 Leber 先天性黑蒙症<sup>[34]</sup>, 6p21.2 *MOCS1* 基因突变导致的互补组 A 的钼辅因子 (MoCo) 缺乏症等<sup>[35]</sup>。

3.2 临床特征 父源性 UPD(6) 导致的 TNDM1 临床特征可以分为 3 个时期:起病期、缓解期及复发期。起病期的主要临床表型为宫内生长受限,患儿出生时的体重明显低于正常婴儿<sup>[36]</sup>。有研究显示,30 名 39 周分娩的 TNDM1 婴儿平均出生体重为 1930g<sup>[37]</sup>。其原因可能与低胰岛素水平相关,胰岛素可促进胎儿宫内生长,印记基因异常参与调控胚胎发育。大部分 TNDM1 患者出生后出现喂养困难,被诊断为内源性胰岛素分泌低下导致的高血糖症,患者在接受胰岛素治疗后,2 岁左右身高体重可达正常水平<sup>[38]</sup>。另有一些 TNDM1 患者存在其他

先天性畸形,如巨舌(44%)、脐疝(21%)、面部畸形(18%)、肾发育异常(9%)、先天性心脏病(9%)等<sup>[27]</sup>。根据病情变化接受胰岛素治疗,通常 3 个月内可完全缓解,被称为缓解期<sup>[27]</sup>。约一半 TNDM1 患者存在复发期,多发于青春期(约 14 岁)<sup>[36]</sup>。复发患者主要呈现出胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗,需进行饮食、运动控制或胰岛素治疗<sup>[39]</sup>。女性 TNDM1 患者在孕期妊娠糖尿病发病概率明显增加,并存在转变为永久性糖尿病的风险<sup>[40]</sup>。

母源性 UPD(6) 一般无特定的临床表型,现阶段无明确证据证明母源性 UPD(6) 本身与临床表型相关,部分携带母源性 UPD(6) 出现的异常表型可能与 T6 嵌合导致的胎盘功能障碍或常染色体隐性致病基因纯合子致病性等相关。有文献报道 1 例 6 号三体嵌合(48%~66%)合并母源性 UPD(6) 的胎儿,孕 23 周超声提示胚胎停育且存在房室间隔缺损<sup>[41]</sup>。1 例绒毛检测为 6 号三体嵌合,羊水核型为 46, XN, 母源性 UPD(6) 的女婴,出生后 3 个月无临床表型。Van 等<sup>[42]</sup> 报道了 1 例母源性 UPD(6) 胎儿宫内生长受限,40 周足月出生,体重 1.5kg,在其后来的评估中发现有精神智力发育迟缓,在其 24 岁被诊断出结节症,31 岁时出现肾小球弥漫性硬化及慢性小管间质性肾炎,同年出现肾功能不全,35 岁进行肾移植,移植后出现继发性尿路感染、甲状腺功能减退、高钙血症,治疗后无相关表型,生育正常后代。Iman 等<sup>[43]</sup> 报道 1 例唇腭裂患者,产前超声无明显异常,足月顺产,出生体重 3.7kg,评分正常,3 个月行唇腭裂修复手术,9 个月可独坐,12 个月语言发育正常,产后听力语言正常,2 岁生长发育正常,进一步行为认知功能评估正常,遗传学检查结果为母源性 UPD(6)。Poke 等<sup>[44]</sup> 报道 1 例 6q16.1q27 母源性 UPD 患者,孕期胎动偏少,孕中期超声排畸未见异常,35 周行剖宫产,出生体重 1.2kg,出生后吞咽困难,鼻饲喂养,1 岁因胃食管反流性疾病行手术治疗,后期全面生长发育迟缓,智力落后。Carvalho 等<sup>[45]</sup> 报道 1 例母源性 UPD(6) 相关 Wiskott-Aldrich 综合征女婴,孕 29<sup>+</sup> 周剖宫早产,出生体重为 641g,外周血血小板明显减少,见血斑和便血,反复输注血小板治疗,6 个月肠溃疡性肠道出血,此外

还具有难治性湿疹和低聚球蛋白血症,静脉注射免疫球蛋白替代治疗,临床诊断为 Wiskott-Aldrich 综合征。遗传学检测 WASP 基因 c. 1276\_1285 del-GCCCCTGGTG(p. Ala426GlyfsX15)杂合突变及母源性 UPD(6),对 WASP 蛋白进行功能研究发现该女性患者外周血中存在变异。Wiskott-Aldrich 综合征是一种 X 连锁隐性遗传疾病,可导致血小板和免疫细胞功能异常,患者多为男性,推测可能与母源性 UPD(6)和异常 X 染色体非随机失活的病理生理有关。

3.3 治疗与预后 6q24 相关的短暂性新生儿糖尿病(6q24 TNDM)的诊断应具有以下临床特征:①严重的宫内生长受限;②足月出生 6 周后出现高血糖、胰岛素水平低下等临床表型,接受胰岛素治疗后多数症状在起病 18 个月后消失;③约半数在儿童期或之后会发展为 2 型糖尿病并持续终生,要与其他特殊类型新生儿糖尿病区别诊断,如 *KCNJ11-AB-CC8* 相关新生儿糖尿病、*INS* 相关新生儿糖尿病、葡萄糖激酶相关新生儿糖尿病、*PDX1* 相关新生儿糖尿病等。临床诊断建议对以下指征进行评估,包括出生体重、身长、头围以及随后的生长参数、舌头大小等畸形检查、神经系统检查和发育评估、肝脏和肾脏超声检查、脑部 MRI 检查、血清葡萄糖浓度、C 肽测量、胰腺  $\beta$  细胞自身抗体、肝功能和甲状腺功能等。临床诊断的患者需进一步行基因检测确诊。

TNDM1 患者应在发病 2 周内进行治疗,随时监控血糖含量,治疗方案与 1 型糖尿病相似,根据血糖含量调节胰岛素用量,当血糖浓度正常稳定时,可停止使用胰岛素。病情缓解时,应时刻注意患者复发的可能性,复发时常表现出口渴、多尿和反复性细菌感染等。如糖尿病复发,所需胰岛素剂量往往少于 1 型糖尿病所需的剂量,部分轻症复发患者可通过磺酰脲类药物或饮食调控治疗<sup>[46]</sup>。一些患者具有大舌症表型,可引起气道阻塞,需介入治疗的巨舌症尚未见报道,后期需定期(一般为 6 个月)监测血糖、生长情况(身高、体重、头围等),评估智力发育、需要特殊教育与否,避免出现糖尿病或心血管疾病的风险因素(如体重过度增加)<sup>[47]</sup>。

3.4 实验室检查 实验室诊断常用的分子遗传学

检测方法包括 DNA 甲基化分析、CMA、UPD 分析、针对性重复分析和单基因测序分析。DNA 甲基化分析可检测 6q24 差异性甲基化区(differentially DNA methylated region, DMR)甲基化不足,从而诊断 6q24 TNDM。甲基化分析可检测各种原因导致的甲基化异常,但无法明确具体遗传机制。CMA 技术能够在全基因组水平进行扫描,可检测染色体不平衡拷贝数变异以及一定比例的嵌合体,并通过 SNP 探针检测到大多数 UPD 和三倍体。通过 CMA 技术,可检测 UPD(6)或 6q24 父源性重复所导致的 TNDM1。UPD 分析技术可检测部分性或完全性 6 号 UPD、6q24 目标序列微重复。可使用多种方法检测 *PLAGL1* 和 *HYMAI* 父本拷贝数变化,通过全外显子组测序技术可诊断 UPD 引起的常染色体隐性遗传疾病(*CULT7*、*C4A* 等基因突变)。

3.5 再发风险评估及遗传咨询意见 父源性 UPD 导致的 6q24 TNDM 患者(父母及患者核型正常),或因 UPD 导致的常染色体隐性疾病患者,由于 UPD 为新发随机突变,生育下一代患病的风险与正常夫妇无显著区别。

#### 参 考 文 献

- [1] JACKSON-COOK C. Constitutional and acquired autosomal aneuploidy [J]. *Clin Lab Med*, 2011, 31(4):481-511.
- [2] 彭继华,袁海明. 染色体微阵列分析技术在 2600 例流产产物中的应用[J]. *遗传*, 2018, 40(9):779-788.
- [3] 代小英,周璐,谢建生. 7036 例自然流产患者绒毛染色体异常的 MLPA 分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(8):598-601.
- [4] SIVASANKARAN A, MURTHY K, ORUGANTI VP, et al. De-novo 'pure' partial trisomy (6)(p22.3->pter): a case report and review of the literature [J]. *Clin Dysmorphol*, 2017, 26(1):26-32.
- [5] VILLA O, DEL CAMPO M, SALIDO M, et al. Small supernumerary marker chromosome causing partial trisomy 6p in a child with craniosynostosis [J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(10):1108-1113.
- [6] DOMINGUEZ MG, WONG-LEY LE, RIVERA H, et al. Pure partial trisomy 6p due to a familial insertion (16;6)(p12;p21.2p23) [J]. *Ann Genet*, 2003, 46(1):45-48.

- [7] SAVARESE M, GRANDONE A, PERONE L, et al. Familial trisomy 6p in mother and daughter [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(7):1675-1681.
- [8] BONAGLIA MC, GIORDA R, BERI S, et al. Concurrent transposition of distal 6p and 20q to the 22q telomere; a recurrent benign chromosomal variant [J]. *Eur J Med Genet*, 2008, 51(2):148-155.
- [9] GIARDINO D, FINELLI P, CAUFIN D, et al. Pure 6p22-pter trisomic patient: refined FISH characterization and genotype-phenotype correlation [J]. *Am J Med Genet*, 2002, 108(1):36-40.
- [10] PAZOOKI M, LEBBAR A, ROUBERGUES A, et al. Pure familial 6q21q22.1 duplication in two generations [J]. *Eur J Med Genet*, 2007, 50(1):60-65.
- [11] ZWEIER C, TRAUTMANN U, EKICI A, et al. A 15Mb duplication of 6q24.1-q25.3 associated with typical but milder features of the duplication 6q syndrome [J]. *Eur J Med Genet*, 2008, 51(4):358-361.
- [12] ENGELEN JJ, MARCELIS CL, ALOFS MG, et al. De novo "pure" partial trisomy (6)(p22.1->pter) in a chromosome 15 with an enlarged satellite, identified by microdissection [J]. *Am J Med Genet*, 2001, 99(1):48-53.
- [13] WEGNER RD, ENTEZAMI M, KNOLL U, et al. Prenatal diagnosis of fetal trisomy 6 mosaicism and phenotype of the affected newborn [J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 124A(1):85-88.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] PETKOVIC I, BARISIC I, BASTIC M, et al. Paternal origin of der(X)t(X;6) in a girl with trisomy 6p and unbalanced t(6;10) mosaicism in her mother [J]. *Am J Med Genet A*, 2003, 120A(2):266-271.
- [17] DESTREE A, FOURNEAU C, DUGAUQUIER C, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 6 mosaicism [J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25(5):354-357.
- [18] CHEN C P, CHERN S R, LEE P Y, et al. Prenatal diagnosis of low-level mosaic trisomy 6 by amniocentesis [J]. *Prenat Diagn*, 2006, 26(11):1093-1096.
- [19] WALLERSTEIN R, OH T, DURCAN J, et al. Outcome of prenatally diagnosed trisomy 6 mosaicism [J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22(8):722-724.
- [20] MILLER KR, MUHLHAUS K, HERBST RA, et al. Patient with trisomy 6 mosaicism [J]. *Am J Med Genet*, 2001, 100(2):103-105.
- [21] SOBEY GJ, QUARRELL OW, WILLIAMS S, et al. Mosaic chromosome 6 trisomy in an epidermal nevus [J]. *Pediatr Dermatol*, 2007, 24(2):144-146.
- [22] SACHDEV NM, MAXWELL SM, BESSER AG, et al. Diagnosis and clinical management of embryonic mosaicism [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(1):6-11.
- [23] AVIRAM R, KIDRON D, SILVERSTEIN S, et al. Placental mesenchymal dysplasia associated with transient neonatal diabetes mellitus and paternal UPD6 [J]. *Placenta*, 2008, 29(7):646-649.
- [24] AMOR DJ, HALLIDAY J. A review of known imprinting syndromes and their association with assisted reproduction technologies [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(12):2826-2834.
- [25] GARDNER RJ, MACKAY DJ, MUNGALL AJ, et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus [J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(4):589-596.
- [26] DAWSON AJ, CHERNOS J, MCGOWAN-JORDAN J, et al. CCMG guidelines: prenatal and postnatal diagnostic testing for uniparental disomy [J]. *Clin Genet*, 2011, 79(2):118-124.
- [27] DOCHERTY LE, KABWAMA S, LEHMANN A, et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(4):758-762.
- [28] ROBINSON WP, BARRETT IJ, BERNARD L, et al. Meiotic origin of trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal intrauterine growth restriction [J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 60(4):917-927.
- [29] PAPPENHAUSEN P, SCHWARTZ S, RISHEG H, et al. UPD detection using homozygosity profiling with a SNP genotyping microarray [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(4):757-768.
- [30] WELCH TR, BEISCHEL LS, CHOI E, et al. Uniparental isodisomy 6 associated with deficiency of the fourth component of complement [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(2):675-678.

- [31] LOPEZ-GUTIERREZ AU, RIBA L, ORDONEZ-SANCHEZ ML, et al. Uniparental disomy for chromosome 6 results in steroid 21-hydroxylase deficiency: evidence of different genetic mechanisms involved in the production of the disease [J]. *J Med Genet*, 1998, 35(12):1014-1019.
- [32] CALLAHAN N, MODESTO A, DEELEY K, et al. Transforming growth factor- $\alpha$  gene (TGFA), human tooth agenesis, and evidence of segmental uniparental isodisomy [J]. *Eur J Oral Sci*, 2009, 117(1):20-26.
- [33] PRANDO C, BOISSON-DUPOUIS S, GRANT AV, et al. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 6 causing a complex syndrome including complete IFN- $\gamma$  receptor 1 deficiency [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(3):622-629.
- [34] SOUZEAU E, THOMPSON JA, MCLAREN TL, et al. Maternal uniparental isodisomy of chromosome 6 unmasks a novel variant in TULP1 in a patient with early onset retinal dystrophy [J]. *Mol Vis*, 2018, 24:478-484.
- [35] GUMUS H, GHESQUIERE S, PER H, et al. Maternal uniparental isodisomy is responsible for serious molybdenum cofactor deficiency [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(9):868-872.
- [36] FLANAGAN SE, PATCH AM, MACKAY DJ, et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1930-1937.
- [37] DIATLOFF-ZITO C, NICOLE A, MARCELIN G, et al. Genetic and epigenetic defects at the 6q24 imprinted locus in a cohort of 13 patients with transient neonatal diabetes: new hypothesis raised by the finding of a unique case with hemizygotic deletion in the critical region [J]. *J Med Genet*, 2007, 44(1):31-37.
- [38] SUZUKI S, FUJISAWA D, HASHIMOTO K, et al. Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in monozygotic twins with transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia [J]. *Clin Genet*, 2010, 78(6):580-584.
- [39] METZ C, CAVE H, BERTRAND AM, et al. Neonatal diabetes mellitus; chromosomal analysis in transient and permanent cases [J]. *J Pediatr*, 2002, 141(4):483-489.
- [40] TEMPLE IK, GARDNER RJ, MACKAY DJ, et al. Transient neonatal diabetes; widening the understanding of the etio-pathogenesis of diabetes [J]. *Diabetes*, 2000, 49(8):1359-1366.
- [41] COCKWELL AE, BAKER SJ, CONNARTY M, et al. Mosaic trisomy 6 and maternal uniparental disomy 6 in a 23-week gestation fetus with atrioventricular septal defect [J]. *Am J Med Genet A*, 2006, 140(6):624-627.
- [42] VAN DEN BERG-LOONEN EM, SAVELKOUL P, VAN HOOFF H, et al. Uniparental maternal disomy 6 in a renal transplant patient [J]. *Hum Immunol*, 1996, 45(1):46-51.
- [43] SALAHSHOURIFAR I, HALIM AS, SULAIMAN WA, et al. Maternal uniparental heterodisomy of chromosome 6 in a boy with an isolated cleft lip and palate [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(7):1818-1821.
- [44] POKE G, DOODY M, PRADO J, et al. Segmental Maternal UPD6 with Prenatal Growth Restriction [J]. *Mol Syndromol*, 2013, 3(6):270-273.
- [45] CARVALHO CM, PFUNDT R, KING DA, et al. Absence of heterozygosity due to template switching during replicative rearrangements [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(4):555-564.
- [46] VALERIO G, FRANZESE A, SALERNO M, et al. Beta-cell dysfunction in classic transient neonatal diabetes is characterized by impaired insulin response to glucose but normal response to glucagon [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(10):2405-2408.
- [47] ADAM MP, ARDINGER HH, PAGON RA, et al. GeneReviews [Internet] [M]. Seattle (WA): University of Washington, 2018.

(收稿日期:2020-12-05)

编辑:熊诗诣