

胎儿新发假双着丝粒染色体伴发育异常 1 例

郑来萍 张忆聪 陈汉彪 钟银环*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【中图分类号】 R714.53

【文献标识码】 B

染色体异常是造成胎儿发育迟缓、畸形、流产、死胎及其他先天性疾病的主要原因, 产前诊断中最常见的染色体异常有染色体数目异常和结构异常。双着丝粒染色体属于染色体结构异常中一种。双着丝粒染色体可能引发胎儿发育畸形。假双着丝粒染色体一般多见于性染色体或者 D 组和 G 组染色体, 6 号染色体与 14 号形成假双着丝粒染色体较为罕见。本文对 1 例胎儿发育异常来广东省妇幼保健院医学遗传中心行产前诊断, 进行羊水相关检查, 讨论假双着丝粒染色体其发生机制和遗传学诊断。

1 临床资料

1.1 基本资料 女, 22 岁, 孕 24 周, G1P0, 超声发现胎儿发育异常。现前来本院医学遗传中心就诊。现病史: 平素月经规则, 孕期顺利, 无不适, 孕早、中期唐氏综合征产前筛查低风险。孕妇: MCV 为 91.9fl, HbA2 为 2.5%, 血型 O 型, 传染病一套(-), 甲状腺功能(-), G6PD(-), 凝血功能(-)。孕 24 周, 广东省妇幼保健院 III 级产科彩色多普勒超声: 胎儿双侧脑室增宽(左侧侧脑室宽约 10.1mm, 右侧侧脑室宽约 11.8mm)。胎儿头颅 MR 平扫: 双侧侧脑室稍增宽(左侧侧脑室宽约 13.7mm, 右侧侧脑室宽约 14.6mm)。签署知情同意后, 在孕 25⁺ 周进行羊膜腔穿刺术抽取羊水细胞进行细胞遗传学和分子细胞遗传学检查。羊水染色体核型结果: 45, XN, pus dic(6; 14)(q27; p11.2), 微阵列分析(CMA): 6q27 缺失。羊水 21、18 和 13 号及 X/Y 染色体 QF-PCR(STR): 未见染色体数目异常。之后

孕妇及丈夫行补充外周血染色体检查, 结果均未发现异常。因胎儿发育异常和染色体畸变, 遗传咨询后孕妇选择行引产术。

1.2 检查方法

1.2.1 细胞遗传学检查 孕妇预约孕 25⁺ 周产前诊断, 进行羊膜腔穿刺术抽取羊水 30ml, 采用原位羊水细胞培养法培养, 对培养后的羊水细胞原位收获、G 显带及核型分析, 显微镜下计数 ≥ 15 个细胞克隆, 分析至少 5 个核型, 若有核型嵌合则增加计数, 必要时重做并核对。核型分析过程中疑有假双着丝粒易位染色体, 加做 C 显带确认。羊水染色体核型结果: 45, XN, pus dic(6; 14)(q27; p11.2)(图 1A), C 带显示 14 号染色体着丝粒是失活, 6 号染色体与 14 号染色体发生易位形成假双着丝粒染色体(图 1B)。孕妇及丈夫外周核型结果分别为 46, XX 和 46, XY(图 2)。

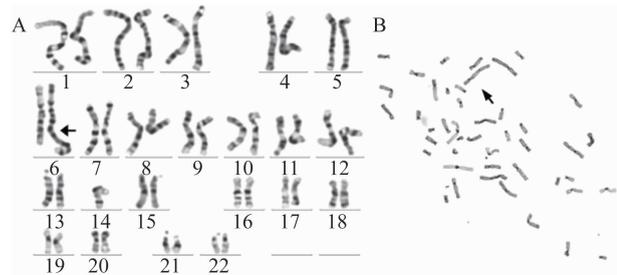


图 1 胎儿羊水细胞遗传学检查

A: 胎儿染色体 G 显带核型(箭头示异常染色体); B: 胎儿染色体 C 显带核型(箭头示异常染色体)

1.2.2 分子细胞遗传学检测 胎儿羊水细胞的检测分别采用 Affymetrix 公司 Cytoscan 750K 芯片对全基因组已知基因区域的拷贝数变异进行分析(CMA)和羊水 21、18 和 13 号及 X/Y 染色体 QF-

PCR检测,胎儿染色体微阵列分析(CMA)结果(根据人类细胞遗传学国际命名体制):arr[hg19] 6q27 (168,684,386-170,914,297)x1。结果显示:发现6号染色体长臂末端6q27位置发生缺失,片段大小约2.2Mb,包含17个基因(图3)。STR结果:未发现13、18、21号、X或Y染色体数目异常。

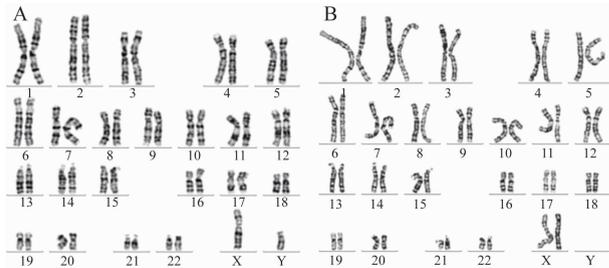


图2 胎儿父母双方细胞遗传学检查

A、B. 胎儿父母双方外周血染色体G显带核型

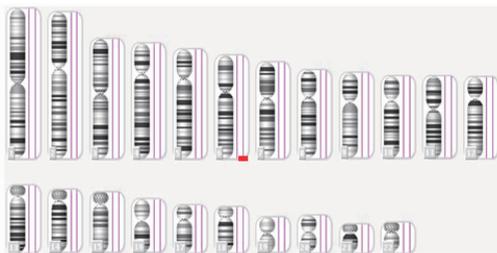


图3 胎儿微阵列结果(红色区域表示缺失,蓝色区域表示重复)

2 讨论

经羊水体外原位细胞培养并G显带和C带结合微阵列结果分析,提示胎儿6号染色体与14号染色体发生易位形成假双着丝粒染色体;该6号染色体长臂末端6q27位置发生缺失,片段大小约2.2Mb,包含17个基因。6q末端缺失通常表现有精神运动发育迟滞、肌张力低及异常面部特征等(PMID:18947005、24056535)。夫妻双方染色体均为正常,由此可见胎儿这条衍生染色体为新发的,胎儿发育异常可能与6号染色体发生缺失有关。双着丝粒染色体是指两条非同源染色体片段或两条同源染色体片段断裂和重接后形成。C显带证实,假双着丝粒染色体(pseudodicentric chromosome, pseudic)中有呈现缢痕形态正常的着丝粒,而另一着丝粒是失活的,不呈现缢痕,仅表现为染色质。其着丝粒失活可能和着丝粒复制不全有关^[1]。14号染色体着丝粒不呈现缢痕着色为染色质,6号染色体则有缢痕形态是正常的着丝粒,故6号染色体与14号

染色体发生易位形成假双着丝粒染色体。从遗传学来看,2个着丝粒中只有一个是具有活性的,才能保证细胞分裂的稳定性。假双着丝粒染色体形成机制至今不是很明确,有研究学者认为姐妹染色单体在G1期发生部分断裂,后断裂部分复制并于断裂点处发生重接形成,也有学者认为这一染色体结构改变是由于姐妹染色单体在S或G2期发生等位断裂,后于断裂点处重接而成^[2]。双着丝粒染色体患者多具有出生缺陷和生殖异常。假双着丝粒染色体携带者形成正常配子的概率与罗伯逊易位患者相似,有1/6概率产生正常配子,1/6概率产生假双着丝粒配子,其余的均为不平衡配子^[3]。

临床G显带核型分析可以检出非整倍体以及较大片段的染色体核型异常(5~10Mb以上的缺失和重复平衡性的易位及倒位),而对于假双着丝粒染色体在断裂和重接过程中可能会发生小片段基因重复或缺失,则无法明确断^[4],故建议行染色体微阵列分析,此技术可以更准确地检测出基因组拷贝数的变化及断裂点,进一步检测断裂点及微小的缺失及重复,为产前诊断的发展提供了更准确、高分辨率的检测手段^[5]。而G显带技术本身的局限性,不能对怀疑有双着丝粒染色体的着丝粒是否失活作鉴别,故要加做C显带确认。综上所述的遗传学检查方法,明确本例胎儿染色体畸变的类型和发育异常的原因,对遗传咨询有重要的指导意义。

参考文献

- [1] 薛会丽,李英,安刚,等.假双着丝粒染色体九例[J].中华医学遗传学杂志,2017,34(1):150.
- [2] 余小平,戎立敏,张宁,等.胎儿等臂假双着丝粒型21-三体一例报道[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(12):60-61.
- [3] 王挺,张翠翠,蔡婍慧,等.假双着丝粒染色体伴自然流产一例[J].中华医学遗传学杂志,2019,36(3):288.
- [4] 沈艳艳,孔辉,曾寰,等.一例等臂假双着丝粒22q部分四体胎儿羊水的细胞及分子遗传学分析[J].中华医学遗传学杂志,2018,35(2):272-275.
- [5] Callaway JL, Huang S, Karampetsou E, et al. Perspective on the technical challenges involved in the implementation of array-CGH in prenatal diagnostic testing[J]. Mol Biotechnol, 2014,56(4):312-318.

(收稿日期:2019-10-25)

编辑:宋文颖