

7 号染色体三体、嵌合型三体及单亲二体

曹培暄¹ 熊小龙² 李秋霞² 潘晶晶² 李淑元³ 朱湘玉^{1*}

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 妇产科, 江苏 南京 210008; 2. 浙江博圣生物技术股份有限公司技术保障中心, 浙江 杭州 310000; 3. 中国福利会国际和平妇幼保健院 生殖遗传科, 上海 200030)

【摘要】 7 号染色体为 C 组亚中着丝粒染色体家族成员, 由于有丝分裂异常可造成 7 号染色体三体、7 号单亲二体等。7 号染色体三体多见于早期流产物或胎盘组织中, 罕见存活胎儿, 因此可参考资料并不多。继 7 号染色体非整倍体异常, 细胞可通过自救机制而产生单亲二体, 继而发生印记相关疾病。随着产前诊断技术的发展, 更多的染色体数目变异被临床工作者发现, 染色体异常再次成为话题。本文对 7 号染色体三体、嵌合型 7 号染色体三体及单亲二体发生、表现、检测及咨询方面进行汇总, 以期对遗传咨询提供帮助。

【关键词】 7 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

7 号染色体为亚中着丝粒染色体, 属于 C 组染色体, 全长 159 345 973 bp (GRCh38/hg38), 内含 2774 个基因, 187 个 OMIM 基因。完全型 7 号染色体三体罕见活产儿报道, 多见于早期流产绒毛或绒毛活检中。嵌合型 7 号染色体三体可见于限制性胎盘嵌合体或活产儿中, 临床表型差异较大。此外, 7 号染色体具有印记效应, 不同亲本来源的缺失可造成 Silver-Russell 综合征 (Silver-Russell syndrome, SRS) 或胎儿过度生长。随着产前诊断技术的发展, 更多的染色体数目变异被临床工作者所发现, 染色体异常再次成为话题。本综述将对 7 号染色体相关的三体、嵌合型三体、单亲二体 (uniparental disomy, UPD) 的机制、临床表现等方面进行汇总, 以期对遗传咨询提供帮助。

1 7 号染色体三体及嵌合体

1.1 产生机制及发生率 与大部分三体产生的机制类似, 7 号染色体三体的形成是由于有丝分裂中染色体不分离或有丝分裂后期迟滞造成的。对流产

物中出现的染色体三体的研究认为, 有丝分裂中母源性染色体不分离是最可能的原因, 占 57%^[1,2]。

1.2 临床特征 完全型 7 号染色体三体通常为致死性的染色体异常, 活产儿完全型 7 号染色体三体仅见于早期报道中^[3,4]。现有病例中所描述的共同表现包括眼发育异常、耳位低、短颈、肾脏发育异常、肺发育不良等, 其中肾脏发育异常 (肾发育不良或多囊性肾不良) 可能是胎儿出现其他肾外诸多表型的主要原因之一。

完全型 7 号染色体三体可造成胚胎早期流产, 表现为胚胎发育不良或空孕囊。笔者对 405 例早期自然流产样本进行染色体微阵列分析, 发现了 6 例 7 号染色体三体 (占 1.5%), 占有异常检出的 2.7% (6/224)^[5]。而在 2000 余例中孕期以后的样本中未发现 7 号染色体三体。

临床报道中更多见的是嵌合型 7 号染色体三体^[6-10]。目前已报道了 18 例产后诊断的嵌合型 7 号染色体三体, 其中 9 例无显著临床异常表型^[7], 3 例表现为肾发育不全 (Potter 综合征) 或肾发育不良^[8], 6 例具有一些共同特征, 如伊藤黑素病 (大理石样色素沉着、眼部肌肉过度紧张、腿长且不对称、癫痫发作和智力低下), 面部不对称和短睑裂、耳异

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.02.003

通讯作者: 朱湘玉, E-mail: xiangyuzhu82@sina.com

基金项目: 江苏省青年医学人才 (QNRC2016030)

常等。有些病例可表现为头发稀疏、牙釉质发育不良、生殖器异常和肺发育不良等^[9,10]。

近年来,随着孕妇外周血胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cfDNA) 检测的应用,使得更多的嵌合型 7 号染色体三体在产前被发现。cfDNA 起源于凋亡的滋养细胞,胎盘可允许 cfDNA 进入母体循环,从而可通过母血的检测而获得胎儿的信息。cfDNA 在应用于产前 13、18、21-三体筛查的过程中,也会对其他染色体三体异常有提示作用。在近期的一项研究中发现,通过 cfDNA 检测,7 号染色体异常(单条或合并其他染色体三体高风险)的阳性率为 0.11%(35/31 250)^[11],进一步对这 35 例 7 号染色体三体高风险孕妇进行验证,证实多为限制性胎盘嵌合,胎儿核型通常正常^[11]。

同样道理,在绒毛活检(chorionic villus sampling, CVS)中检测到的 7 号染色体三体,也常常局限于胎盘,而胎儿预后通常较好。有多个病例报道在绒毛活检样本中发现完全型 7 号染色体三体或嵌合型 7 号染色体三体,羊水及脐血检测均未见 7 号染色体三体细胞的存在,其中 1 例于出生后 3 个月随访时临床表型正常^[12,13]。

1.3 治疗和预后 完全型 7 号染色体三体通常为致死性异常,预后不良,无有效干预措施。对于嵌合型 7 号染色体三体,尚无关于患者预后的客观研究。一般来说,临床症状的轻重取决于嵌合的比例和嵌合的部位,嵌合发生越早,异常细胞比例越高,临床影响越大。由于嵌合部位无法精确检测,因此对个体而言,在试图根据三体细胞比例来判断胎儿预后时需谨慎。对于 7 号染色体三体或嵌合型 7 号染色体三体,目前尚无有效干预手段。

无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)提示 7 号染色体三体高风险时,应通过羊水或脐血进行染色体核型鉴定,同时结合超声做出综合判断。绒毛活检、羊膜穿刺术及脐静脉穿刺获得的标本胚胎组织来源不同,在胚胎发育的过程中,染色体变异可能发生在不同胚层的分化过程中,因此会出现绒毛核型与羊水核型、脐血核型不一致的现象。在绒毛活检时发现完全或嵌合型 7 号染色体三体时,应建议孕妇进行羊膜穿刺术或胎儿血液取样,

进一步明确胎儿的嵌合情况以及是否存在单亲二体(uniparental disomy, UPD),并且需要对整个妊娠过程进行仔细的评估。若胎儿不存在嵌合 7 号染色体三体或 UPD,也可能会因胎盘异常细胞嵌合导致胎盘功能受损,出现胎儿宫内发育迟缓、早产或流产。因此,即使明确为胎盘嵌合,也应进行连续超声检查,以评估胎儿发育的情况。胎儿畸形或胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)的发现是胎儿受累的证据。

1.4 实验室检查 7 号染色体三体的检测通常采用染色体核型分析、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、荧光定量 PCR(quantitative fluorescence PCR, QF-PCR)、核型 BoBs(KaryoLite BACs on Beads, KL-BoBs)、染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)、拷贝数测序分析(copy number variance sequencing, CNV-Seq)来明确诊断。

不同检测技术对嵌合的检测能力有一定的差异,并不是所有的嵌合都可被检出。此外,受外源的母源污染(母血细胞、蜕膜、穿刺组织碎片等)、培养过程中的生长差异及畸变都会导致嵌合体的漏诊和误诊。

染色体核型分析可用于嵌合 7 号染色体三体的检出,根据培养方法的不同(培养瓶法、原位法)对嵌合体的检出能力也存在差异。培养瓶法需要打散克隆,滴片的过程中分裂相破裂,可能发生核型丢失,从而导致真性嵌合的漏诊,也易产生假性的嵌合。原位法能保留克隆的完整性,还原克隆真实状态,无需滴片,能减少真性嵌合漏诊,降低假性嵌合的产生。

间期 FISH 分析可能是确认可疑嵌合的最合适方法。异常细胞的比例介于 10%~60%之间者提示为嵌合^[14]。基于 DNA 的检测 QF-PCR 技术一般可检测出嵌合比例在 20% 及以上的三体嵌合体^[15]。产前 BoBs 在 7q11.23 区设置 5 个探针,核型 BoBs 在 7 号染色体短臂和长臂分别设置 2 个探针,两者对于 7 号染色体三体嵌合具有一定的提示作用。

CMA 技术对于异常细胞比例 $\geq 30\%$ 的嵌合体

检测结果比较可靠^[16],也有更低比例检出的报道^[17,18]。

1.5 再发风险评估及咨询 7号染色体三体一般呈散发性。7号染色体三体妊娠史可能增加再次妊娠时染色体异常的风险。

2 7号染色体单亲二体

2.1 产生机制及发生率 UPD指父母一方的染色体片段被另一方的同源部分取代,或某一个体的2条同源染色体都来自同一亲本。UPD的概念由Engel^[19]在1980年提出。Spence等^[20]提出了UPD产生的几种可能的机制:①减数分裂突变形成的二体配子与缺体配子结合受精后形成二倍体的现象(配子互补);②早期有丝分裂的合子中三体染色体的一条染色体丢失(三体拯救);③缺体配子与正常配子受精形成单体合子,在卵裂过程中,单体染色体进行复制变成一对属同二体的染色体,在发生染色体不分离的情况下,这一对染色体同时进入相同的一个子代细胞(单体复制或补偿)。

母亲的减数分裂错误是母源UPD(7)形成的主要原因,约占71%^[21]。目前在UPD病例数据库中,统计数据显示共有291例UPD(7),占所有染色体已发现UPD总数的7.97%(291/3653)。在291例UPD(7)中,母源性UPD有269例,父源性UPD有12例,另有10例来源不明^[22]。

2.2 临床特征 母源性UPD(7)与Silver-Russell综合征(Silver Russell syndrome, SRS)有关。SRS是一种印记性疾病,其特征是产前和出生后发育迟缓、大头畸形和三角形脸,其他表型包括咖啡色斑点、阴蒂短小和精神运动发育迟缓^[23-25]。大约10%的SRS患者为母源性UPD(7)^[26]。目前认为母源UPD引起FGR的原因是由于7号染色体上有控制宫内及产后生长的母源性印记基因^[27]。虽然候选印记基因尚不清楚,但有2个印记基因已被预测为引起SRS的原因,一个为位于7p12.2的GRB10基因,该基因编码一个适配器蛋白,可抑制胰岛素受体和IGF-1的酪氨酸激酶活性;另一个可能与SRS表型相关的候选印记基因为位于7q32的PEG1基因。在胎儿组织中表达,该基因功能尚不清楚^[27]。

嵌合型母源性UPD(7)也可引起SRS,但通常患者表型较轻微^[28]。UPD偶尔也会表现为限制性胎盘嵌合,其可能机制为三体自救。此时胎儿体内全部或大部分细胞属于异二体,或形成嵌合型三体,从而使胚胎得以存活;另一方面限制性胎盘嵌合也可能引起胎盘功能不足,从而导致胎儿发育迟缓,所以在限制性胎盘嵌合UPD的情况下,很难确定FGR是胎儿UPD还是胎盘中的嵌合三体细胞引起的^[29]。也有研究者在3个母源性UPD(7)患者身上没有找到7号染色体三体嵌合的证据,从而认为SRS表型与母源性UPD相关,而与无法检测到的三体细胞无关^[21]。

父源性UPD(7)的报道不多,有4例病例均表现为过度生长,但由于这4例均同时合并了其他染色体异常,因此无法确定过度生长是否与父源UPD(7)相关^[30-32]。Nakamura等^[33]报道了1例5岁不明原因身材高大的日本男孩,检测发现为父源性UPD(7),并排除了其他单基因病可能,从而作者认为该患者的父源性UPD(7)可能与过度生长相关。但也有研究认为父源性UPD(7)通常不会影响生长发育^[34]。因此需要更多病例和进一步的研究来证实父源性UPD(7)的病因学机制。

2.3 治疗和预后 对母源性UPD(7)导致的SRS患儿,通常为对症治疗。由于患儿存在喂养困难的情况,空腹低血糖的风险增加,因此在这些儿童中,低血糖的发生率约为27%^[35]。监测尿酮水平通常可以有效地预防与空腹、运动或疾病相关的低血糖。晚上最后一餐通过添加高分子量的葡萄糖聚合物(高龄婴儿和儿童)或未煮熟的玉米淀粉(特别针对高龄婴儿和儿童)可以预防夜间低血糖。由于SRS患者术前禁食会增加低血糖的风险,因此应仔细制定手术方案^[36]。

在一项针对小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)矮身材儿童使用生长激素治疗的研究中,SRS是SGA矮身材儿童接受重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗的随机临床试验中唯一有效的遗传综合征。在此类儿童及青少年中使用生长激素,预测成年身高增加7~11 cm^[37]。一份近期发表的用以指导临床医生管

理 SRS 患者的国际共识声明建议:在足够的营养支持后,2~4 岁时开始接受 rhGH 治疗,推荐剂量为 35 μ g/kg/d,持续治疗至 6 个月后的生长速率 < 2 cm/年或男性患者年龄超过 17 岁^[38]。

母源性 UPD(7)导致的 SRS 患儿多数存在轻度的语言功能障碍和发育迟缓、学习困难^[35,39,40]。该类患者的肌阵挛性肌张力障碍可能与 7q21 染色体上父本表达的 *SGCE* 表达改变有关^[41,42]。就诊疗儿、骨科、神经科等及时关注儿童四肢及脊柱发育、评估神经发育情况,早期进行干预。而对于颌面部畸形,通过正畸手术可得到改善^[43]。

2.4 实验室检查 NIPT 提示 7 号染色体三体高风险时,或绒毛活检发现完全或嵌合型 7 号染色体三体时,应警惕胎儿 UPD(7)的可能。对于 UPD(7)的检测,可利用微卫星技术对家系样本进行单体型分析;一家三口的 SNP 位点(如 CMA)比对也可对非嵌合型 UPD 进行分析;甲基化 PCR(methylation-specific PCR, MS-PCR)、甲基化 MLPA(methylation-specific MLPA, MS-MLPA)也可用于检测。由于甲基化模式在早期胚胎中稳定的确切时间点尚不确定,甲基化技术在绒毛活检样本中的应用尚未可行,只能用于通过羊膜腔穿刺术或脐静脉穿刺收集的胎儿细胞 DNA。

3 再发风险评估及咨询

本病通常起源于三体或单体自救,遗传咨询同三体。在核型结果正常的情况下,母源性 7 号染色体 UPD 的复发率和后代风险均较低^[44]。临床诊断为 SRS 的孩子的父母生另一个 SRS 孩子的风险有限,总体风险较低。同样,临床诊断为 SRS 的个体的后代风险可能也较低。

参考文献

- [1] HASSOLD TJ, PETTAY D, FREEMAN SB, et al. Molecular studies of nondisjunction in trisomy 16 [J]. *J Med Genet*, 1991, 28:159-162.
- [2] FISHER JM, HARVEY JF, MORTON NE, et al. Trisomy 18: Studies of the parent and cell deviation of origin and the effect of aberrant recombination on nondisjunction [J]. *Am J Hum Genet*, 1995, 56:1284-1285.
- [3] PFLUEGER SM, SCOTT CI JR, MOORE CM. Trisomy 7 and Potter syndrome [J]. *Clin Genet*, 1984, 25(6):543-548.
- [4] WARBURTON D, BYRNE J, CANKI N. Chromosome anomalies and prenatal development: an Atlas [M]. Oxford: Oxford University Press, 1991:57-65.
- [5] Zhu X Y, Li J, Zhu Y J, et al. Application of chromosomal microarray analysis in products of miscarriage [J]. *Mol Cytogenet*, 2018, 11(1):44.
- [6] HODES ME, GLEISER S, DEROSA GP, et al. Trisomy 7 mosaicism and manifestations of Goldenhar syndrome with unilateral radial hypoplasia [J]. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1981, 1:49-55.
- [7] 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, 17:201-242.
- [8] NEWLIN AC, MCCORQUODALE MM, MILLER MM, et al. Mosaic trisomy 7 in a male with hypomelanosis of Ito and multiple congenital anomalies [J]. *Am J Hum Genet*, 1995, 57 (Suppl.): A98.
- [9] KIVIRIKKO S, SALONEN R, SALO A, et al. Prenatally detected trisomy 7 mosaicism in a dysmorphic child [J]. *Prenat Diagn*, 2002, 22:541-544.
- [10] PARK MY, JIN H, YOU HS, et al. Pigmentary mosaicism with trisomy 7 [J]. *J Dermatol*, 2018, 45(2):e47-e48.
- [11] QI Y, YANG J, HOU Y, et al. The significance of trisomy 7 mosaicism in noninvasive prenatal screening [J]. *Hum Genomics*, 2019, 13:18.
- [12] DELOZIER-BLANCHET CD, ENGEL E, EXTERMANN P, et al. Trisomy 7 in chorionic villi: follow-up studies of pregnancy, normal child, and placental clonal anomalies [J]. *Prenat Diagn*, 1988, 8:281-286.
- [13] MCKINLEY MJ, KEARNEY LU, NICOLAIDES KH, et al. Mosaic trisomy 7 confined to the placenta [J]. *Am J Med Genet*, 1988, 31:697-699.
- [14] 荧光原位杂交技术在产前诊断中的应用协作组. 荧光原位杂交技术在产前诊断中应用的专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(4):241-244.
- [15] 荧光定量 PCR 技术在产前诊断中的应用协作组. 荧光定量 PCR 技术在产前诊断中的应用专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(5):321-324.
- [16] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 570-572.
- [17] SCOTT SA, COHEN N, BRANDT T, et al. Detection of low-level mosaicism and placental mosaicism by oligonucleotide array comparative genomic hybridization [J]. *Genet Med*, 2010, 12: 85-92.
- [18] CONLIN LK, THIEL BD, BONNEMANN CG, et al. Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis [J].

- Hum Mol Genet, 2010, 19: 1263-1275.
- [19] ENGEL E. A new genetic concept: uniparental disomy and its potential effect, isodisomy [J]. Am J Med Genet, 1980, 6:137-143.
- [20] SPENCE JE, PERCIACCANTE RG, GREIG GM, et al. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease [J]. Am J Hum Genet, 1988, 42:217-226.
- [21] CHANTOT-BASTARAUD S, STRATMANN S, BRIOUDE F, et al. Formation of upd(7)mat by trisomic rescue: SNP array typing provides new insights in chromosomal nondisjunction [J]. Mol Cytogenet, 2017, 10:28.
- [22] LIEHR T. Cases with uniparental disomy[EB/OL]. <http://upd-tl.com/upd.html>, 2019.
- [23] KOTZOT D, SCHMITT S, BERNASCONI F, et al. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation [J]. Hum Mol Genet, 1995, 4:583-587.
- [24] EGGERMANN T, WOLLMANN HA, KUNER R, et al. Molecular studies in 37 Silver-Russell syndrome patients: frequency and etiology of uniparental disomy [J]. Hum Genet, 1997, 100: 415-419.
- [25] PREECE MA, PRICE SM, DAVIES V, et al. Maternal uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome [J]. J Med Genet, 1997, 34: 6-9.
- [26] PRICE SM, STANHOPE R, GARRETT C, et al. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria [J]. J Med Genet, 1999, 36:837-842.
- [27] LEDBETTER DH, ENGEL E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis [J]. Hum Mol Genet, 1995, 4: 1757-1764.
- [28] FUKE-SATO T, YAMAZAWA K, NAKABAYASHI K, et al. Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome [J]. Am J Med Genet, 2012, 158A(2):465-468.
- [29] RIESEWIJK AM, HU L, SCHULZ U, et al. Monoallelic expression of human PEG1/MEST is paralleled by parent-specific methylation in fetuses [J]. Genomics, 1997, 42(2): 236-244.
- [30] HÖGLUND P, HOLMBERG C, DE LA CHAPELLE A, et al. paternal isodisomy for chromosome 7 is compatible with normal growth and development in a patient with congenital chloride diarrhea [J]. Am J Hum Genet, 1994, 55: 747-752.
- [31] PAN Y, MCCASKILL CD, THOMPSON KH, et al. Paternal isodisomy of chromosome 7 associated with complete situs inversus and immotile cilia [J]. Am J Hum Genet, 1998, 62: 1551-1555.
- [32] FARES F, DAVID M, LERNER A, et al. Paternal isodisomy of chromosome 7 with cystic fibrosis and overgrowth [J]. Am J Med Genet A, 2006, 140:1785-1788.
- [33] NAKAMURA A, MUROYA K, OGATA-KAWATA H, et al. A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth[J]. J Med Genet, 2018, 55(8):567-570.
- [34] LE CAIGNEC C, ISIDOR B, DE PONTBRIAND U, et al. Third case of paternal isodisomy for chromosome 7 with cystic fibrosis: a new patient presenting with normal growth [J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A: 2696-2699.
- [35] WAKELING EL, AMERO SA, ALDERS M, et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver - Russell syndrome [J]. J Med Genet, 2010, 47: 760-768.
- [36] TOMIYAMAH, IBUKIT, NAKAJIMAY, et al. Late intra-operative hypoglycemia in a patient with Russell-Silver syndrome [J]. J Clin Anesth, 1999, 11:80-82.
- [37] ZANELLI SA, ROGOL AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy [J]. Growth Horm IGF Res, 2018, 38:8-13.
- [38] WAKELING EL, BRIOUDE F, LOKULO-SODIPE O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(2):105-124.
- [39] LAI KY, SKUSE D, STANHOPE R, et al. Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome [J]. Arch Dis Child, 1994, 71(6):490-496.
- [40] AZZI S, SALEM J, THIBAUD N, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome [J]. J Med Genet, 2015, 52(7):446-453.
- [41] BULLI C, BATTISTELLA PA, BORDIGNON M, et al. Recessive congenital myotonia resulting from maternal isodisomy of chromosome 7: a case report. Cases [J]. Cases J, 2009, 2:7111.
- [42] SHERIDAN MB, BYTYCI TELEGRAFI A, STINNETT V, et al. Myoclonus-dystonia and Silver-Russell syndrome resulting from maternal uniparental disomy of chromosome 7 [J]. Clin Genet, 2013, 84(4):368-372.
- [43] KISNISI RS, FOWEL SD, EPKER BN. Distraction osteogenesis in Silver Russell syndrome to expand the mandible [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1999, 116(1):25-30.
- [44] HOFFMANN K, HELLER R. Uniparental disomies 7 and 14 [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(1): 77-100.

(收稿日期:2020-09-18)

编辑:熊诗诣