

性染色体单亲二体

刘家柳¹ 罗艳敏¹

(中山大学附属第一医院产科, 广东 广州 510080)

【摘要】 性染色体单亲二体的发生极为少见,有丝分裂错误和性染色体三体自救等均能导致单亲二体,常合并非整倍体异常。性染色体上无明确的印记基因,其单亲二体的临床意义主要与单亲二体区域的隐性致病基因突变有关。目前的文献多为病例报道,本综述汇集既往的文献报道,对性染色体单亲二体的发生概况、临床表型、实验室检查、治疗与预后、遗传咨询等方面进行综述,为性染色体单亲二体的产前诊断及遗传咨询提供参考。

【关键词】 性染色体; 单亲二体

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

性染色体的单亲二体(uniparental disomy, UPD)指1对性染色体的全部或部分区域来自同一亲本,而非父母双方。减数分裂过程的错误、三体自救、单体自救等机制可导致性染色体UPD的发生。性染色体UPD发生率极低,目前的文献多为病例报道。随着分子诊断技术的发展,性染色体UPD在产前亦可被检出,性染色体UPD的意义解读给临床遗传咨询带来一定的挑战。本文汇集已报道的性染色体UPD病例,对其发生概况、临床表型、实验室检查、治疗与预后、遗传咨询等方面进行综述。

1 发生概况

性染色体单亲二体的发生率尚无统计,文献中多为病例报道。一项基于141 916例大样本的无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)数据,分析孕妇性染色体异常情况,其中发现3例UPD(X),推算人群患病率为0.02‰(1/47 305)^[1]。

单纯的UPD(X)不伴有其他染色体数目及结构异常的病例往往在X连锁隐性疾病的女性患者中被检出,这也间接说明UPD(X)女性仍然可以存活。部分病例UPD(X)核型以嵌合体的形式出现^[2-4],这些患者通常为性染色体嵌合,其中核型为46,XX的细胞为UPD(X)。国内一研究团队对45,X

的细胞进行重编程中发现存在UPD(X)的现象,提示UPD(X)亦是纠正X染色体单体异常的一个结果^[5]。克氏综合征、超雌综合征等X染色体数目增多通常会合并UPD(X),也被认为是UPD(X)的一种形式,但不平衡的X染色体数目异常产生的临床后果比UPD(X)更重要,这些嵌合体及性染色体数目异常的病例不在本文中讨论。

2 临床特征

UPD(X)可在X连锁隐性疾病的女性患者中被发现,其临床意义主要与隐性致病基因突变有关。Geneimprint数据库中,性染色体上没有印记基因,因此UPD(X)主要考虑X染色体隐性遗传疾病的发生。OMIM数据库中(<https://www.omim.org/>),X染色体上有144个基因可通过X连锁隐性遗传方式致病,常见的X连锁隐性遗传致病基因及相关疾病见表1。

产前报道的性染色体单亲二体病例极少,Rudd^[6]等报道了1例NIPT提示X染色体单体的胎儿,羊水提示涉及全长的UPD(X)pat,出生后胎盘验证为45,X/46,XX嵌合,新生儿外周血荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)提示性染色体2倍信号;胎儿在孕29⁺周表现为胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR),出生时为低出生体重儿,随访至7岁超声心动图评估正常。

中山大学附属第一医院 2013~2019 年的 10 294 例产前染色体微阵列数据中,仅发现 1 例 X 染色体全长的杂合性缺失^[7],考虑为 UPD(X),胎儿超声表现为双侧鼻骨未显示,未见其他结构畸形。

表 1 常见的 X 连锁隐性遗传致病基因及相关疾病

基因	所在区域	相关疾病
STS	Xp22.31	鱼鳞病
FANCB	Xp22.2	Fanconi 贫血、补体组 B
RS1	Xp22.13	视网膜分裂
PHKA2	Xp22.13	糖原贮积病 IXa1/IXa2 型
DMD	Xp21.2-p21.1	假肥大性肌营养不良
UBA1	Xp11.3	婴儿型脊髓性肌萎缩症
ZC4H2	Xq11.2	Wieacker-Wolff 综合征
AR	Xq12	雄激素不敏感综合征、尿道下裂
EDA	Xq13.1	外胚层发育不良
F9	Xq27.1	B 型血友病
IDS	Xq28	粘多糖贮积症 II 型
OPN1LW	Xq28	蓝色单色盲,红绿色盲(红色盲基因)
OPN1MW	Xq28	蓝色单色盲,红绿色盲(绿色盲基因)
F8	Xq28	A 型血友病

UPD(X)导致 X 染色体上隐性致病基因显性化致病,均为产后病例报道,UPD(X)mat 和 UPD(X)pat 均可导致。例如,位于 Xp21.1 的 *DMD* 基因变异引起的假肥大性肌营养不良^[8]、位于 Xq27.1 的 *F9* 基因突变引起的血友病 B^[9]、Xq27.3 上 *FMR1* 基因异常引起的脆性 X 综合征^[10]。这些疾病中,男性患者因 X 染色体上携带隐性致病基因突变而发病,当女性为 UPD(X)并同时携带该隐性致病基因突变时,同样会发病。

父源的 X 染色体与 Y 染色体同时传给子代,也是 UPD(X)pat 的一种形式。Vidaud 等^[11]报道 1 例男性血友病 A 患者因同时遗传其血友病 A 父亲(Xq28 上 *F8* 基因突变)的 X 染色体和 Y 染色体而致病。Ferrier 等^[12]报道一个由 Xq13.1 上 *EDA* 基因突变引起的外胚层不发育疾病的家系,发现一男性子代患者的致病突变来源于父亲,为父源性异单亲二体。另有文献报道了 1 例 UPD(X)pat 女性患者,患有轻度智力障碍、身材矮小、肌张力减退的表型,但未在该区域确定引起以上表型的致病基因^[13]。

男性携带 X 染色体片段重复,可能会是 UPD。所有 Y 染色体数目增多及 Y 染色体片段重复均可认为是 UPD(Y)pat,UPD(Y)的临床意义尚不清楚。

3 治疗与预后

治疗主要根据 UPD 所涉及的具体的 X 染色体隐性遗传病而定,预后因不同的隐性遗传病而异。

4 实验室检查

检测方法包括含有单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)探针的染色体微阵列分析、二代测序技术(next-generation sequencing,NGS)、短片段重复序列(short tandem repeat,STR)分型检测、微卫星标记物聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)等进行检测。

表 2 文献报道的性染色体 UPD 病例

来源	产前/ 产后病例	表型	预后	涉及的致病基因	检测方法	参考文献	
UPD(X)	pat	产前	FGR	低出生体重儿	涉及全长	SNP array	[6]
UPD(X)	不详	产前	双侧鼻骨未显示	失访	涉及全长	SNP array	[7]
UPD(X)	mat	产后,6岁 女性	持续性右腓肠肌痛,习惯脚尖着地行走,低张力低,颈部屈曲无力,上下肢近端肌肉无力,足背屈曲,肌酸激酶升高	假肥大性肌营养不良	DMDEXon 50	微卫星标记 PCR	[8]
UPD(X)	mat	产后,14个月 女性	自发性大腿血肿	血友病 B	Factor IXc. 791C>A p. Thr264Asn	微卫星分析	[9]
UPD(X)	mat	新生儿	—	脆性 X 综合征	FMR1 全突变	SNP array	[10]
UPD(X)	pat	产后男性	—	血友病 A	F8	—	[11]
UPD(X)	pat	产后 5 岁男性	牙齿少,牙发育不良,毛发稀疏	外胚层发育不良	EDAc. 826C>T p. R276C	X 染色体多态性标记物基因分型	[12]
UPD(X)	pat	产后	轻度智力障碍、身材矮小、肌张力减退	/	/	X 染色体标记物基因分型	[13]

5 再发风险评估及遗传咨询

性染色体 UPD 多为细胞减数分裂及有丝分裂出现错误引起,多数为偶然现象,再发风险极低。性染色体 UPD 的临床意义主要与 X 染色体隐性遗传基因突变有关,当患者检出 UPD,应解释 UPD 形成机制及可能产生的影响。当患者具有临床表型,建议完善染色体核型、UPD 亲缘性验证,并建议行性染色体基因突变的检测或家系全外显子组测序。产前病例检出胎儿 UPD(X)同时合并 FGR,应高度怀疑胎儿胎盘嵌合体可能,必要时行胎盘的染色体核型、新生儿核型及 UPD 验证。

参考文献

- [1] SAMANGO-SPROUSE C, KIRKIZLAR E, HALL MP, et al. Incidence of X and Y chromosomal aneuploidy in a large child bearing population [J]. PLoS One, 2016, 11 (8) : e0161045.
- [2] SERRA A, DENZER F, HIORT O, et al. Uniparental disomy in somatic mosaicism 45, X/46, XY/46, XX associated with ambiguous genitalia [J]. Sex Dev, 2015, 9 (3) : 136-143.
- [3] LEE BY, KIM SY, PARK JY, et al. Unusual maternal uniparental isodisomic x chromosome mosaicism with asymmetric y chromosomal rearrangement [J]. Cytogenet Genome Res, 2014, 142 (2) : 79-86.
- [4] SCHINZEL AA, ROBINSON WP, BINKERT F, et al. Exclusively paternal X chromosomes in a girl with short stature [J]. Hum Genet, 1993, 92 (2) : 175-178.
- [5] LUO Y, ZHU D, DU R, et al. Uniparental disomy of the entire X chromosome in Turner syndrome patient-specific induced pluripotent stem cells [J]. Cell Discov, 2015, 1 : 15022.
- [6] RUDD MK, SCHLEEDE JB, WILLIAMS SR, et al. Monosomy X rescue explains discordant NIPT results and leads to uniparental isodisomy [J]. Prenat Diagn, 2018, 38 (12) : 920-923.
- [7] LIU J, HE Z, LIN S, et al. Absence of heterozygosity detected by single-nucleotide polymorphism array in prenatal diagnosis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 57 (2) : 314-323.
- [8] QUAN F, JANAS J, TOTH-FEJEL S, et al. Uniparental disomy of the entire X chromosome in a female with Duchenne muscular dystrophy [J]. Am J Hum Genet, 1997, 60 (1) : 160-165.
- [9] SELLNER LN, PRICE PJ. Segmental isodisomy and skewed X-inactivation resulting in haemophilia B in a female [J]. Br J Haematol, 2005, 131 (3) : 410-411.
- [10] PAPENHAUSEN 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.
- [11] VIDAUD DVM, PLASSA F, GAZENGEL C, et al. Father to son transmission of hemophilia A due to uniparental disomy [J]. Am J Hum Genet, 1989, 45 (suppl) : 35-39.
- [12] FERRIER RA, LOWRY RB, LEMIRE EG, et al. Father-to-son transmission of an X-linked gene: a case of paternal sex chromosome heterodisomy [J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A (12) : 2871-2873.
- [13] RIO M, MOLINARI F, HEUERTZ S, et al. Automated fluorescent genotyping detects 10% of cryptic subtelomeric rearrangements in idiopathic syndromic mental retardation [J]. J Med Genet, 2002, 39 (4) : 266-270.

(收稿日期:2020-10-25)

编辑:熊诗诣