

8 号染色体三体、嵌合及单亲二体的遗传学诊断及临床特征

刘燕霞^{1#} 安刚^{2#} 高璐璐³ 陈祥宜⁴ 王一帆³ 董晶³ 刘金秀^{3*}

(1. 广东博奥医学检验所, 广东 东莞 523808; 2. 福建省妇幼保健院, 福建 福州 350001; 3. 济南银丰医学检验所, 山东 济南 250014; 4. 东莞博奥木华基因科技有限公司, 广东 东莞 523808)

【摘要】 8 号染色体属于 C 组中等大小的亚中着丝粒染色体, 常可由于减数分裂和细胞分裂后期的染色体不分离导致。完全型的 8 号染色体三体大多会导致胚胎停育或自然流产, 儿童或成人多见于骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS)、急性髓性白血病 (acute myelocytic leukemia, AML)、慢性髓性白血病 (chronic myelocytic leukemia, CML)、骨髓增生性疾病 (myeloproliferative disease, MPD) 等髓系恶性血液病的研究, 但也有正常存活无异常临床表型的报道; 嵌合型 8 号染色体三体是一种较为罕见的常染色体异常, 具有高度表型异质性和遗传异质性; 8 号染色体单亲二体相关报道较少。我们汇总了文献报道及我们 4 家合作单位未发表的检测数据, 对 8 号染色体以上三类遗传病从疾病概述、临床特征、治疗与预后、实验室检测、鉴别诊断和再发风险等进行总结, 以期为临床医生对此类疾病的诊断及遗传咨询提供帮助。

【关键词】 8 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

8 号染色体属于 C 组中等大小的亚中着丝粒染色体, 该染色体长约 146Mb (hg19), 包含 484 个基因, 144 个 OMIM 基因, 其中 93 个为隐性遗传病致病基因, 59 个为显性遗传病致病基因, 约占总基因数量的 1.5%。这其中 8% 的基因与神经发育及功能有关, 16% 的基因与癌症相关。8 号染色体上主要的微缺失微重复综合征有 8p23.1 重复综合征、8p23.1 缺失综合征、8q21.11 微缺失综合征 (OMIM # 614230) 及 Langer-Giedion 综合征 (OMIM # 150230)。本综述将对 8 号染色体三体、嵌合型 8 号染色体三体、8 号染色体单亲二体的产生机制、发生率、常见临床特征、诊断技术、治疗、预后及再发风险进行汇总, 以期对相关疾病的遗传学诊断及遗传咨询提供帮助。

1 8 号染色体三体及嵌合体

1.1 产生机制及发生频率 8 号染色体三体综合

doi: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.03.001

* 通信作者: 刘金秀, E-mail: liujinxu1987@163.com

共同第一作者

征 (trisomy 8, T8), 又称 Warkany 综合征 (Warkany syndrome), 由 Grouchy 于 1971 年首次报道, 1972 年, Caspersson 等^[1]进一步确认和补充, 已报道的病例全部为新发突变, 约 2/3 患者为嵌合体, 男性患者多于女性 (男性: 女性 = 3: 1)。完全型的 T8 是由减数分裂期间染色体分离错误导致, 通常是致命性的。福建省妇幼保健院在以往 3 万多例产前诊断样本中未曾发现 T8 病例; 活产婴儿中的发病率未见报道, 其在自然流产中发生率约 0.8%^[2]。我们 4 家合作单位统计了 2015 年至今的实验数据, 共检测 15 375 例流产组织样本, 其中有 131 例 T8, 占 0.86% (表 1), 这些 T8 胎儿一般于孕 14 周前就流产。孕 12 周后进行的无创产前检测 (non-invasive prenatal testing, NIPT) 样本统计显示, 共检测 492 515 例样本, 其中 NIPT 提示 T8 样本 128 例, 有效回访样本中未见真阳性 (表 2)。孕 16 周以后的羊水穿刺及脐带血穿刺样本统计结果显示, 42 749 例产前诊断样本未见 T8 (表 3)。

表1 15 375例流产组织中T8及嵌合型T8的发生率

数据提供单位	流产组织 总例数 (例)	T8例数 (例)	T8发生率 (%)	嵌合型 T8例数 (例)	嵌合型T8 发生率 (%)
济南银丰医学检验所	2 602	27	1.03	8	0.31
东莞博奥木华基因科技有限公司与广东博奥医学检验所	11 405	104	0.91	18	0.16
福建省妇幼保健院	1 368	1	0.07	0	0
合计	15 375	132	0.86	26	0.17

表2 NIPT结果

数据提供单位	无创样本量 (例)	无创提示T8例数 (例)	有效回访例数 (例)	真阳性例数 (例)
济南银丰医学检验所	130 556	25	19	0
东莞博奥木华基因科技有限公司与广东博奥医学检验所	361 959	103	36	0
合计	492 515	128	55	0

表3 产前诊断结果

数据提供单位	产前诊断样本例数 (例)	T8例数 (例)	嵌合型T8例数 (例)
济南银丰医学检验所	952	0	0
东莞博奥木华基因科技有限公司与广东博奥医学检验所	11 484	0	2(嵌合比例约10%)
福建省妇幼保健院	30 313	0	0
合计	42 749	0	2

嵌合型8号染色体三体(嵌合型T8)是一种较为罕见的常染色体异常综合征。在新生儿中的发病率约为1:25 000~1:50 000,男性患者多于女性(男性:女性=5:1)^[3],临床表型从正常到严重畸形,具有高度表型异质性和遗传异质性,暂未见8号染色体嵌合程度与表型严重性相关的报道。嵌合型三体是合子后错误,由正常核型的胎儿在有丝分裂期间染色体分离错误或三体自救导致^[4]。我们统计了2015年至今的实验数据,共检测15 375例流产组织样本,其中有26例嵌合型T8,占0.17%(表1);另外在羊水样本中,检测到2例嵌合型T8,其中1例产前B超异常,表现为胎儿双侧侧脑室呈泪滴状,侧脑室后角宽约10mm,双侧肾盂增宽,胼胝体发育不全(表3)。

嵌合型T8的限制性胎盘嵌合(confined placental mosaicism, CPM)相对常见,即三体细胞局限于胎盘,但胎儿具有正常核型^[5]。现阶段研究表明,CPM并未对胎儿产生长期不良影响^[6]。

1.2 临床特征 T8的临床表型有智力障碍、特殊面容、髌骨缺失或发育不良、关节挛缩、足底/掌沟、脚趾明显异常、椎体异常、骨盆狭窄等骨骼系统异常,输尿管异常、肾异常等泌尿系统异常或伴有其他

系统异常^[3]。据文献报道,T8是血液病中最常见的染色体数目异常,广泛存在于恶性血液病,尤其多见于骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)、急性髓性白血病(acute myelocytic leukemia, AML)、慢性髓性白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)、骨髓增生性疾病(myeloproliferative disease, MPD)等髓系恶性血液病,在AML、MDS、MPD中的发生率分别为5.6%、7.5%、7.5%,较少见于淋巴系恶性血液病,因此T8可能在恶性血液病尤其是髓系恶性血液病的发生发展中起重要作用^[7,8]。

完全型的T8多在妊娠早期流产,存活者绝大多数为嵌合型患者^[9],但也有少数完全型T8存活的案例。Caspersson等^[1]曾报道1例男婴,患者因智力发育迟缓和各种异常而确诊,临床表现为隐睾、会聚性斜视、第五指弯曲、骨骼发育不良、右位主动脉弓,核型为47,XY,+8,无嵌合;李佩琼等^[10]报道1例习惯性流产的35岁女性,其核型为完全性T8,未伴有其他临床症状;齐海峰等^[11]报道1例已存活至13岁的完全T8的患儿,临床表现有前额突出、眼位深、眼间距宽、鼻梁塌、鼻根宽、鼻孔朝天、耳位低、下唇厚等面部形状异常,多动、反应迟钝,先天性

胼胝体缺如、枕大池蛛网膜囊肿等中枢神经系统发育异常,左手通贯掌,双肾轻度积水、双侧输尿管上段扩张等泌尿系统异常,心脏节律欠佳,右侧腹股沟异常回声。

嵌合型 T8 临床表型异质性大,从表型正常到严重畸形均有报道:智力障碍、胼胝体发育不全、无鼻无脑畸形等中枢神经系统异常;头骨不对称、小头畸形、脑积水、前额突出、枕骨扁平、后发际线低、眼距过宽、眼睛深陷、斜视、角膜混浊、白内障、弱视、宽鼻子、鼻孔突出、小颌畸形、下唇外翻、高腭弓、软腭裂、低位耳、畸形耳等颅面部异常;漏斗胸、乳头间距宽等胸部异常;先天性心脏病;Meckel 憩室、先天性巨结肠、肛门异常等胃肠道异常;隐睾、单侧肾缺如、肾母细胞瘤、输尿管异常、会阴异常、腹股沟疝、男性生殖器发育不良、不育等泌尿生殖系统异常;身材矮小、锁骨异常、髌骨异常、关节挛缩、椎体异常、骨盆狭窄、肋骨异常、脊柱侧凸、第 2~5 指/趾全屈曲等骨骼系统异常;掌褶纹深、足底褶纹深等皮肤异常;增加白血病、肾母细胞瘤、囊性肾肿瘤、平滑肌肉瘤等肿瘤易感性等^[12]。其中,掌褶纹深、足底褶纹深、智力障碍、精神发育迟滞等表型较为常见。

产前诊断中较少见,超声发现部分胎儿表现为前额突出、耳朵突出、眼距过宽、宽鼻子、大嘴、大头等颅面部异常、单脐动脉、羊水过多、胎儿双侧肾盂扩张、胼胝体发育不良、巨脑室、枕角扩大畸形、室间隔缺损等^[13,14],其中胼胝体发育不全是诊断该综合征的最重要依据。

1.3 治疗和预后 完全型的 T8 胎儿通常在妊娠早期发生流产,存活至出生的完全型 T8 患儿表型与嵌合型 T8 类似。目前尚无系统标准的治疗方法,主要为对症支持治疗。治疗手段因具体症状而异,通常需多学科结合治疗。对于行走等运动技能延迟,可采用物理疗法或康复治疗;对于智力异常,根据学习程度可进行早期干预和特殊教育;对于癫痫,可采用促肾上腺皮质激素和氯硝西洋治疗^[15];对于严重畸形,需根据患者的表型,定制个性化手术方案^[16]。

嵌合型 T8 患者患肾母细胞瘤、骨髓异常增生和髓样白血病的风险更高^[17],对于某些不伴有严重

畸形的嵌合型 T8 患者,预测可有正常寿命。

1.4 实验室检查 对于 T8 的实验室检测,常用核型分析、荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)、染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)、低深度全基因组测序(copy-number variation sequencing, CNV-seq)等。针对低比例嵌合,建议核型分析和 FISH 联合应用。行细胞遗传学诊断时,应检测不同组织样本,淋巴细胞中的异常细胞嵌合比例常随年龄的增长而减少^[18]。在部分年长患者中,仅能在成纤维细胞中检测到嵌合现象。

染色体核型分析是产前诊断的金标准,目前采用的样本类型包括绒毛、羊水、脐血。具有特异性探针的间期 FISH 能进一步确定嵌合体比例。2016 年 Van Opstal D^[19]的研究表明:对于 NIPT 发现的 T8,可以取绒毛穿刺长期培养获得的细胞诊断,对诊断为嵌合型 T8 病例不建议羊膜穿刺术确诊,而建议采用脐血穿刺进行确诊。

1.5 再发风险评估及遗传咨询意见 T8 及嵌合型 T8 多为新发突变,患者同胞再发风险低;女性患者自然流产风险增加,可能生育核型正常的后代。嵌合型 T8 需结合核型分析、FISH、CMA 等细胞遗传学检测结果及超声监测结果,综合评估胎儿整体情况与预后。

2 单亲二体

2.1 产生机制及发生频率 8 号染色体单亲二体(uniparental disomy of chromosome 8, UPD8)主要成因是减数分裂出现错误的精子(卵子)和卵子(精子)结合形成 8 号染色体三体受精卵,在胚胎早期有丝分裂过程中失去一条 8 号染色体(三体自救, trisomy rescue),或出现错误的精子(卵子)和卵子(精子)结合形成 8 号染色体单体受精卵,在胚胎早期的有丝分裂过程中,8 号染色体只复制不分离(单体自救, monosomy rescue)而产生的染色体数目正常但是两条 8 号染色体均来源于一个亲本的胚胎。UPD 按其来源可分为单亲同二体(isodisomy, iUPD)和单亲异二体(heterodisomy, hUPD)^[20]。UPD8 预后往往与是否合并 8 号三体嵌合、纯合状

态区域是否含有隐性遗传病基因致病性位点有关^[21]。8号染色体单亲二体现有报道较少,暂未发现该染色体存在可以导致严重疾病的印记基因^[22]。

2.2 临床特征 1996年 Benlian 等^[23]报道1例父源8号染色体 iUPD 导致 *LPL* 基因纯合突变个体,继而引起家族性高乳糜微粒血症;2000年 Karanjawala 等报道1例有早发性回肠类癌病史的母源8号染色体 iUPD 病例;以上2例生长发育均正常,因此,8号染色体可能不存在导致严重疾病的印记基因。

2007年 Varon 等^[24]报道1例母源8号染色体 iUPD 导致 *NBN* 基因纯合突变个体,继而引起奈梅亨断裂综合症。临床表现包括典型奈梅亨断裂综合症表型:低出生体重、发育不良、小头畸形、前额倾斜、内眦赘皮、低位耳、朝天鼻、小下颌等颅面部异常等。

2016年 Ahram 等^[25]报道1例母源8号染色体 hUPD 伴8号染色体部分三体嵌合个体(47,XY,+mar,mar由8号染色体的着丝粒区域组成,推测是三体自救的残余物),临床表现有母亲妊娠期羊水过多,超声检查发现骨盆扩张,出生时自发消退;出生体重为3.8kg,出生早期有胃食管反流,母乳喂养困难;牛奶过敏,4岁之前有慢性哮喘、轻度智力障碍、自闭症、注意力缺陷多动障碍、语言发育迟缓、运动发育迟缓、左眼远视,继发性肌张力低下、易冲动、沮丧、食欲亢进、超重等。

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,若父/母8号染色体存在隐性遗传病致病基因突变,则可能导致相应疾病发生。

2.3 治疗与预后 对于由 UPD8 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 实验室检查 目前常用的诊断技术包括微卫星标记(又称短串联重复序列 STRs)分析、特异性甲基化检测、CMA、家系全外显子测序(whole-exome sequencing, WES)、家系全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)。其中 STRs、特异性甲基化检测较适用于有明确 UPD 疾病指征的 UPD 检测,价格相对较低;CMA 一次检测可覆盖全部染

色体,无需家系分析即可准确检出发生 UPD 的染色体,进一步家系分析可明确 UPD 来源,此外,还可检出>100kb 的拷贝数变异(copy number variation, CNV),价格相对适中;WES/WGS 可检测点突变、几到几十个碱基缺失/重复,部分检验机构的家系 WES/WGS 测序产品可以检测 UPD,可明确由于 UPD 导致的隐性遗传病,但是价格相对较高。

2.5 再发风险评估及遗传咨询意见 研究表明 UPD 的发生率为 1/3500~1/5000, Nakka 等^[26]对 214 915 个家系研究后发现,UPD 的发生率在活产儿中为 1/2000,由于 UPD 来源于父/母一方,若父/母8号染色体存在隐性遗传病致病基因突变,则可能导致相应疾病的发生。

参 考 文 献

- [1] CASPERSSON T, LINDSTEN J, ZECH L, et al. Four patients with trisomy 8 identified by the fluorescence and Giemsa banding techniques[J]. *J Med Genet*, 1972, 9(1):1-7.
- [2] JAMES RS, JACOBS PA. Molecular studies of the aetiology of trisomy 8 in spontaneous abortions and the liveborn population[J]. *Hum Genet*, 1996, 97(3):283-286.
- [3] RICCARDI VM. Trisomy 8: an international study of 70 patients[J]. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1977, 13(3C):171-184.
- [4] GIRALDO G, GÓMEZ AM, MORA L, et al. Mosaic trisomy 8 detected by fibroblasts cultured of skin[J]. *Colomb Med (Cali)*, 2016, 47(2):100-104.
- [5] WEBB AL, WOLSTENHOLME J, EVANS J, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8 with investigations of the extent and origin of trisomic cells[J]. *Prenat Diagn*, 1998, 18(7):737-741.
- [6] SAKS E, MCCOY MC, DAMRON J, et al. Confined placental mosaicism for trisomy 8 and intra-uterine growth retardation[J]. *Prenat Diagn*, 1998, 18(11):1202-1204.
- [7] KIM DL, YOO HI. The incidence of trisomy 8 as a sole chromosomal aberration in myeloid malignancies varies in relation to gender, age, prior iatrogenic genotoxic exposure and morphology[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2001, 130(2):160-165.
- [8] 徐伟来, 金洁, 陈志妹, 等. 17例单纯的8号染色体三体临床及实验研究[J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25(1):41-43.
- [9] KARADIMA G, BUGGE M, NICOLAIDIS P, et al. Origin of nondisjunction in trisomy 8 and trisomy 8 mosaicism[J].

- Eur J Hum Genet, 1998, 6(5):432-438.
- [10] 李佩琼, 刘翠娴, 林俊伟, 等. 一例无症状8号三体的遗传学构成初探[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2013, 5(4):224-226.
- [11] 齐海锋, 谈小云, 傅睿, 等. 8号染色体三体综合征一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(6):843-843.
- [12] CHENH. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling[M]. Totowa: Humana Press, 2012.
- [13] CHEN C P, CHEN M, PAN Y J, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8: clinical report and literature review[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2011, 50(3):331-338.
- [14] GÜN I, AKPAK YK, MÜNGEN E. Common sonographic characteristics of trisomy 8 mosaicism[J]. Int J Gynecol Obstet, 2012, 119(1):85-86.
- [15] ANITA D, JONATHAN P, ALEXANDER R. Trisomy 8 mosaicism and favorable outcome after treatment of infantile spasms; case report[J]. J Child Neurol, 2010, 25(10):1275-1277.
- [16] HASEGAWA T, OSHIMA Y, SATO Y, et al. Surgical repair of total anomalous pulmonary venous connection in a neonate with mosaic trisomy 8[J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2015, 7(2):231.
- [17] NARENDRAN A, HAWKINS LM, GANJAVI H, et al. Characterization of bone marrow stromal abnormalities in a patient with constitutional trisomy 8 mosaicism and myelodysplastic syndrome[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2004, 21(3):209-221.
- [18] JORDAN MA, MARQUES I, ROSENDORFF J, et al. Trisomy 8 mosaicism: A further five cases illustrating marked clinical and cytogenetic variability[J]. Genet Couns, 1998, 9(2):139-146.
- [19] OPSTAL DV, SREBNIAK MI. Cytogenetic confirmation of a positive NIPT result: evidence-based choice between chorionic villus sampling and amniocentesis depending on chromosomal aberration[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2016, 16(5):513-520.
- [20] KOTZOT D. Abnormal phenotypes in uniparental disomy (UPD): Fundamental aspects and a critical review with bibliography of UPD other than 15[J]. Am J Med Genet, 1999, 82(3):265-274.
- [21] KOTZOT D, UTERMANN G. Uniparental disomy (UPD) other than 15: Phenotypes and bibliography updated[J]. Am J Med Genet A, 2005, 136A(3):287-305.
- [22] LEDBETTER D, ENGEL E. Uniparental disomy in humans: Development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis[J]. Hum Mol Genet, 1995, 4 Spec:1757-1764.
- [23] BENLIAN P, FOUBERT L, GAGNÉ E, et al. Complete paternal isodisomy for chromosome 8 unmasked by lipoprotein lipase deficiency[J]. Am J Hum Genet, 1996, 59(2):431-436.
- [24] VARON R, MÜER A, WAGNER K, et al. Nijmegen Breakage syndrome (NBS) due to maternal isodisomy of chromosome 8[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(1):92-94.
- [25] AHRAM DF, STAMBOULI D, SYROGIANNI A, et al. Mosaic partial pericentromeric trisomy 8 and maternal uniparental disomy in a male patient with autism spectrum disorder[J]. Clin Case Rep, 2016, 4(12):1125-1131.
- [26] 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:2020-04-09)

编辑:熊诗诣