

一例产前诊断45, X/47, XYY/46, XY嵌合体病例分析

戴勤慧¹, 张翠萍², 王宁^{1*}

¹青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

²安丘市人民医院产科, 山东 潍坊

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

目的: 一例侧脑室轻度增宽行产前诊断为45, X/47, XYY/46, XY嵌合体病例分析。方法: 用染色体微阵列比较基因组杂交检测(chromosomal microarray analysis, CMA)和荧光原位杂交技术(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)进行羊水穿刺, 分析确定其异常核型及嵌合比例。结果: CMA显示为X染色体拷贝数为1, Y染色体Yp11.32q11.223区段拷贝数为1, Yq11.223q11.23区段拷贝数为零, FISH结果提示nucish (CSPX * 1) [97/250]/(CSPX * 1, CSPY * 2) [22/250]/(CSPX * 1, CSPY * 1) [13/250], 引产后胎儿外生殖器显示为男性, 余未见明显异常。结论: 对于临床超声提示异常的患者, 充分应用CMA技术和FISH技术结果进行综合分析胎儿是否能存活及后续生活质量。

关键词

侧脑室增宽, 荧光原位杂交, 染色体微阵列分析

A Case Analysis of Prenatal Diagnosis 45, X/47, XYY/46, XY Chimerism

Qinhui Dai¹, Cuiping Zhang², Ning Wang^{1*}

¹Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Obstetric, Anqiu People's Hospital, Weifang Shandong

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Objective: To analyze a case of 45, X/47, XYY/46, XY chimera with prenatal diagnosis of mild widening

*通讯作者。

文章引用: 戴勤慧, 张翠萍, 王宁. 一例产前诊断 45, X/47, XYY/46, XY 嵌合体病例分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4102-4106. DOI: 10.12677/acm.2024.142570

of the lateral ventricles. **Methods:** Amniocentesis was performed by chromosomal microarray analysis (CMA) and fluorescence in situ hybridization (FISH) to determine the abnormal karyotype and chimeric ratio. **Results:** CMA showed that the copy number of X chromosome was 1, the copy number of Yp11.32q11.223 segment of Y chromosome was 1, and the copy number of Yq11.223q11.23 segment was zero, and the FISH results showed that nucish (CSPX * 1) [97/250]/(CSPX * 1, CSPY * 2) [22/250]/(CSPX * 1, CSPY * 1) [13/250], and the fetal external genitalia showed male after labor induction. No significant abnormalities were observed. **Conclusion:** For patients with abnormal clinical ultrasound, the results of CMA technology and FISH technology were fully used to comprehensively analyze whether the fetus can survive and improve the quality of life.

Keywords

Lateral Ventricular Widening, Fluorescence *in Situ* Hybridization, Chromosomal Microarray Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景介绍

胎儿侧脑室扩张(ventriculomegaly, VM)是指在妊娠期观察到胎儿侧脑室宽度大于或等于 10 mm 的影像学表现,可以是一种生理现象,具有自限性,也可以是病理表现,出生后会伴有神经系统的异常,国外报道其发生率约为 1/1000~22/1000。VM 与脑发育异常、脑室压力增高以及原发性神经元缺乏密切相关,通常产前超声较容易发现[1]。根据侧脑室的宽度,可分为轻度 VM (单侧或双侧侧脑室宽度为(10.0~12.0 mm)、中度 VM (12.1~14.9 mm)及重度 VM (≥ 15.0 mm) [2]。VM 与其他结构异常或染色体异常的关联被认为是不良预后因素[3]。母胎医学协会(SMFPM)建议,一旦检测到脑室肿大,应进行彻底的评估,包括详细的胎儿解剖超声评估,羊膜穿刺术评估染色体畸变,以及胎儿感染检查[4]。孕中期羊膜腔穿刺行胎儿 G 显带核型分析一直是评估染色体异常的金标准,但分辨率有限,只能检测 10 Mb 以上的变异。CMA 可以对胎儿行全基因组进行扫描,发现亚显微水平上的拷贝数变异(copy number variants, CNVs),而临床上有意义的 CNVs 是大部分神经系统发育障碍和先天性畸形的主要原因[2]。

2. 病例报告

对象:孕妇,停经 36 周 4 天, G1P0, 孕期定期产检, NT、唐氏筛查、OGTT 均未见明显异常,无手术史,无基础疾病,无放射性物质接触史,停经 27 周 3 天于外院行超声提示:胎儿左侧侧脑室宽约 0.93 cm,右侧侧脑室宽约 0.86 cm,后于外院复查超声提示:胎儿左侧侧脑室宽约 1.08 cm,右侧侧脑室宽约 0.95 cm,提示胎儿左侧侧脑室轻度扩张,进一步行羊水穿刺。

3. 方法

CMA 是基于全基因组水平,相比传统染色体核型分析,可进一步检出染色体组微小缺失、重复等不平衡的拷贝数变异,研究显示对超声异常胎儿的染色体异常检出率可提高 5%~10%,但对于低比例嵌合体异常检出存在局限性[5]。FISH 技术使用荧光标记的特定寡核苷酸片段充当探针,并跟踪染色体、细胞或组织中的核酸杂交,使用互补碱基配对的原理,该原理由荧光系统检测,对待测 DNA 进行定性或相对定位分析[6]。FISH 检测位点及采用的探针:GLP13/GSP18 分析细胞数:13/21/18 染色体特异性探针各计数 50 个细胞。X/Y 染色体特异性探针各技术 250 个细胞。

4. 结果

FISH 结果提示 nucish (CSPX * 1) [97/250]/(CSPX * 1, CSPY * 2) [22/250]/(CSPX * 1, CSPY * 1) [13/250] (见图 1), CMA 显示该病例 X 染色体拷贝数为 1, Y 染色体 Yp11.32q11.223 区段拷贝数为 1, Yq11.223q11.23 区段拷贝数为零, 综合分析该病例为 45, X/46, XY, Yq-/47, XYY, Yq- 三种细胞系组成的嵌合体, 染色体异常导致的临床症状因嵌合细胞比例和嵌合位置的差别而有所不同。于当地胎儿医学就诊中心就诊建议夫妻慎重考虑胎儿去留, 患者及家属因胎儿致病性畸形于我院门诊就诊要求行引产。引产后胎儿外观未见明显异常, 外生殖器表现为男性生殖器官(见图 2), 家属拒绝行解剖。

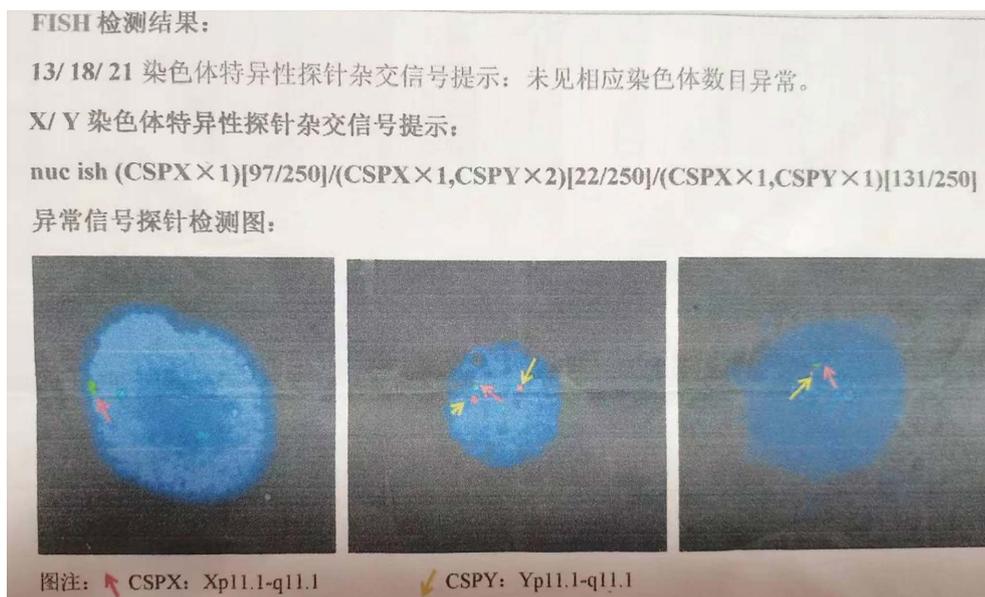


Figure 1. The results of FISH detection were X/XYY/XY three chimeras

图 1. FISH 检测结果 X/XYY/XY 三种嵌合体



Figure 2. Photograph of the fetus in this case

图 2. 该例胎儿引产大体照片

5. 讨论

VM 是胎儿神经系统最常见的异常表现。VM 的原因是复杂的, 胎儿 VM 可能是一种正常变异, 也可能与先天性感染、染色体异常及胎儿结构畸形等相关。即使胎儿为孤立性 VM, 也可能存在出生后神经系统发育异常的风险[7]。染色体异常是胎儿出现 VM 的主要原因之一, 会导致多种畸形、身心发育障碍等严重的临床症状, 所以及时的产前诊断和干预对于减少严重的先天性出生缺陷非常重要[8]。染色体嵌合体形成主要机制有三种: (1) 染色体不分离: 在有丝分裂过程中, 两个姐妹染色单体无法分离, 两个染色单体被吸引到同一个细胞上, 导致一个染色单体接受单体细胞, 另一个接受三体细胞。(2) 后期延迟: 当染色单体不粘附在纺锤体上或染色单体粘附在纺锤体上后不与细胞核结合时, 就会发生后期延迟。这导致染色体在一个细胞中是单倍体, 在另一个细胞中是正常的二倍体。(3) 内部复制: 又称多倍体, 是指染色体不分裂的复制。导致一个细胞中为在三体细胞系的嵌合, 另一个细胞中为二体细胞系[8]。染色体不分离、后期滞后和内复制导致非整倍体出现, 有些有丝分裂事件会导致嵌合体, 但仍存在二组细胞系。染色体嵌合为流产、先天性异常、发育迟缓和癌症的原因。

对于此病例染色体异常导致的临床症状因嵌合细胞比例和嵌合位置的差别而有所不同。类似本病例 XO 细胞系嵌合比例的病例报道患儿表现出可导致类似于特纳氏综合征(Turner 综合征)的临床症状。Turner 综合征可发生胚胎早期停育, 胎儿期可有胎儿颈部囊性淋巴瘤, 全身水肿, 颈项透明带或颈后部皮肤褶皱增厚等异常表现; 出生后可表现为身材矮小, 特征性躯体发育异常(常见颈蹼、肘外翻、盾状胸等表现), 原发性性腺发育不全(女性幼稚外阴、乳腺无发育、第二性征发育不能正常启动、原发性闭经等), 并易发中耳病变、听力下降, 心脏、肾脏发育异常等, 部分存在智力发育迟缓、语言障碍等表现。该类染色体异常患者存在不同嵌合比例的 Y 染色体, 可能出现不同程度的睾丸发育和男性化表现, 但睾丸功能存在不同程度的缺陷, 表现为隐睾、尿道下裂和生精障碍等, 这类患者的卵巢和睾丸都不能很好的发育, 因此又被称为“混合性性腺发育不良”, 此外, 该类患者存在患性腺母细胞瘤风险。告知相关风险后, 患者及家属谨慎评估相关未知可能, 最终选择行引产。

妊娠中期是大脑发育的高峰, 也是胎儿较为脆弱的一个时期。在此期间由于神经发育和迁移的速度相对较快, 即使相对较小的干扰也有可能显著改变成熟大脑的结构和功能, 因此由于染色体异常所引起的侧脑室改变可能在此期间更多地展现且预后相对较差。妊娠晚期大脑的发育趋于发展平稳或已达到成人脑形态, 此时出现的 VM 可能更趋向于良性。但是随着孕龄的增加, 行羊水穿刺检查的相关风险会明显增加, 且待羊水穿刺结果回示后孕妇胎龄通常已相对较大, 而此时可行的产前干预措施相对单一[9]。

当产前检查发现胎儿侧脑室增宽时, 应考虑到染色体异常的风险, 进一步行胎儿遗传学检测。近年来, CMA 在产前诊断中应用越来越广泛, 可对全基因组进行扫描, 发现亚显微水平上的 CNVs。研究显示, 在超声检查异常和核型正常的胎儿中, CMA 可额外检出 6.5% 有临床意义的 CNVs [10]。胎儿临界性 VM 与致病性 CNVs 以及异常妊娠结局的发生率存在相关性, 在超声确诊后需全面检测, 以支持产前咨询以及预后评估[1]。无论何种类型的 VM 胎儿都建议进行 CMA 检测, CMA 结果如果性染色体的拷贝数各不相同, 异常核型的来源可能是性染色体。此外, 结合 FISH 技术检测中期细胞性染色体着丝粒探针, 可以确定双着丝粒的存在及其在染色体上的位置。技术和互补性的结合明确了异常染色体的来源和结构变异的类型, 从而得出了更准确、更直观的核型变异结果。FISH 联合 CMA 检测可明显提高染色体异常的检出率, 为产前诊断及评估提供有效证据, 我们也建议孕妇通过超声随访观察 VM 的进展, 进行病原体检查, 以排除其他异常。结合多学科会诊(影像学、母胎医学、遗传学等), 制定产前咨询及合适的围产期管理计划, 避免不必要的引产以及严重的出生缺陷发生。

参考文献

- [1] 高春利, 窦娟, 杨水艳. 胎儿临界性侧脑室增宽与拷贝数变异及孕妇妊娠结局的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(12): 1254-1257. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20210326-00273>
- [2] 饶慧华, 刘艳秋, 袁慧珍, 等. 胎儿侧脑室增宽的产前诊断策略及妊娠结局[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(12): 2495-2500. <https://doi.org/10.13404/j.cnki.cjbh.2023.12.009>
- [3] Gezer, C., Ekin, A., Ozeren, M., Taner, C.E., Ozer, O., Koc, A., Bilgin, M. and Gezer, N.S. (2014) Chromosome Abnormality Incidence in Fetuses with Cerebral Ventriculomegaly. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **34**, 387-391. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.896885>
- [4] Wang, J., Zhang, Z., Li, Q., Zhu, H., Lai, Y., Luo, W., Liu, S., Wang, H. and Hu, T. (2020) Prenatal Diagnosis of chromosomal aberrations by Chromosomal Microarray Analysis in Foetuses with Ventriculomegaly. *Scientific Reports*, **10**, Article Number: 20765. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77400-8>
- [5] 刘丹平, 刘艳秋, 马鹏鹏, 等. 一例 mos 45, X/46, XY/47, XYY 胎儿产前诊断病例分析[J]. 江西医药, 2021, 56(2): 209-211.
- [6] 李显箏, 许玲, 胡晶晶, 等. 荧光原位杂交技术在产前诊断染色体嵌合体中的应用价值[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(2): 104-108.
- [7] 王艳, 胡平, 许争峰. 胎儿侧脑室增宽与拷贝数变异的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(11): 837-840. <https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2018.11.10>
- [8] 段福慧, 杨锡彤, 罗雪颜, 等. 染色体嵌合体在基因检测中的研究进展[J]. 海南医学, 2023, 34(13): 1956-1959.
- [9] 尹帅, 崔世红, 刘灵, 等. 孤立性轻度侧脑室增宽胎儿产前诊断及预后[J]. 河南医学研究, 2023, 32(6): 970-974.
- [10] Shaffer, L.G., Rosenfeld, J.A., Dabell, M.P., Coppinger, J., Bandholz, A.M., Ellison, J.W., Ravnan, J.B., Torchia, B.S., Ballif, B.C. and Fisher, A.J. (2012) Detection Rates of Clinically Significant Genomic Alterations by Microarray Analysis for Specific Anomalies Detected by Ultrasound. *Prenatal Diagnosis*, **32**, 986-995. <https://doi.org/10.1002/pd.3943>