

染色体易位携带者 17 例的产前诊断及妊娠结果分析

易凤梅, 冯宗辉, 姜淑敏, 谌燕, 李敏, 瞿娟, 向双芝

基金项目: 怀化市科技计划项目(编号:2020N2404)

作者单位: 418000 湖南,怀化市妇幼保健院产前诊断中心
作者简介: 易凤梅,大学本科,学士学位,副主任医师,研究方向:产前诊断、遗传咨询、宫内干预。E-mail:1483523746@qq.com

【摘要】 目的 分析 17 例染色体易位携带者的产前诊断及妊娠结果。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2021 年 12 月怀化市妇幼保健院产前诊断中心经产前检查诊断为染色体易位携带的 17 例患者的临床资料,胎儿均行染色体核型及染色体微阵列分析(CMA),总结其诊断结果和妊娠结局。**结果** 17 例染色体易位携带者中母源性 14 例,父源性 3 例。14 例有胎停或胎儿结构异常史;1 例为首次妊娠,胎儿结构异常;2 例为首次妊娠[辅助生殖胚胎植入前遗传学检测(PGT)],获正常儿。15 例涉及 2 条非同源染色体;2 例涉及 3 条以上复杂染色体重排(CCR)。产前诊断胎儿核型及 CMA 结果中不平衡易位 7 例,平衡易位 9 例,核型正常 1 例(经辅助生殖 PGT)。妊娠结局:引产 8 例,分娩正常儿 9 例。**结论** 染色体易位携带者的妊娠不良结局风险高,应行产前诊断排除不平衡易位,减少出生缺陷发生。

【关键词】 染色体平衡易位; 产前诊断; 妊娠结局
【中图分类号】 R 715 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2022)05-0423-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.05.10

Prenatal diagnosis and pregnancy result analysis of 17 patients carrying chromosomal translocation YI Feng-mei, FENG Zong-hui, JIANG Shu-min, et al. Prenatal Diagnosis Center, Huaihua City Maternal and Child Health Care Hospital, Hunan 418000, China

【Abstract】 Objective To analyze the prenatal diagnosis and pregnancy results of 17 patients carrying chromosomal translocation. **Methods** The clinical data of 17 patients diagnosed with chromosomal translocation carriers by prenatal examination at the Prenatal Diagnosis Center of Huaihua City Maternal and Child Health Care Hospital from January 2018 to December 2021 were collected. All the fetuses underwent chromosome karyotype and chromosome microarray analysis(CMA). The diagnostic results and pregnancy outcomes of the patients were summarized. **Results** Among the 17 chromosomal translocation carriers, 14 cases were maternal and 3 cases were paternal. 14 cases had a history of embryo arrest or fetal structural abnormalities; 1 case was the first pregnancy with fetal structural abnormalities; 2 cases were the first pregnancy[assisted reproductive embryo preimplantation genetic test(PGT)], and normal babies were obtained. Fifteen cases involved 2 non-homologous chromosomes, and 2 cases involved more than 3 complex chromosome rearrangements(CCR). Prenatal diagnosis of fetal karyotype and CMA results showed 7 cases of unbalanced translocation, 9 cases of balanced translocation, and 1 case of normal karyotype(via assisted reproductive PGT). The pregnancy outcomes: 8 cases of induced labor, 9 cases of normal childbirth. **Conclusion** Chromosomal translocation carriers have a high risk of adverse pregnancy outcomes, and prenatal diagnosis should be made to exclude unbalanced translocations and reduce birth defects.

【Key words】 Chromosomal balanced translocation; Prenatal diagnosis; Pregnancy outcome

在染色体结构重排中,染色体易位较为常见。对于染色体易位携带者,染色体无缺失/重复,断裂重接没有影响基因功能,其临床表型正常,但生殖细胞在减数分裂过程中会形成 3 种类型的配子^[1]: 染色体结构正常配子、与携带者有相同染色体结构的异常配子及染色体遗传物质数量异常的配子。若遗传物质数量异常的配子与正常配子结合形成胚胎,会导致早期流产、胎停、胎儿畸形和染色体病胎儿等,使不

良妊娠结局风险增加。因此,对于染色体易位携带者夫妇,在妊娠时应通过产前诊断及早发现遗传缺陷儿和各种先天性畸形,必要时及时终止妊娠,以减少出生缺陷情况的发生^[2]。本研究总结了该院收治的 17 例染色体易位携带患者及其配偶的临床资料,为提高临床医师对本病的认识提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1 月至 2021 年 12 月怀化市妇幼保健院产前诊断中心经产前检查诊断为染色体易位携带的 17 例患者的临床资料。其中母源性 14 例,父源性 3 例;胎儿胎龄为 17~29(20.63±3.82)周。对 17 例患者均详细询问孕产史、家族史及接触史;胎儿均行染色体核型及染色体微阵列分析(chromosome microarray analysis,CMA)。本研究获怀化市医学伦理委员会批准,所有研究对象知情同意参与。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)经外周血染色体核型检测,胎儿父母之一为染色体易位携带者;(2)染色体易位携带者表型正常。排除标准:病例资料不完善者。

1.3 产前诊断方法 通过羊膜腔穿刺获取羊水标本 30 ml,经受检者同意对亲本核型进行验证,采集夫妻双方外周血各 2 ml。(1)羊水核型检测:取羊水 20 ml,经培养、收获、制片和 G 显带后应用 LEICA GSI120 自

动扫描仪(美国徕卡公司)进行扫描,用 Cytovision 核型分析软件对核型分裂相进行分析。每个标本分析 5 个核型,计数 20 个分裂相,若有嵌合体则需加数到 60 个分裂相。检查结果参考国际人类细胞遗传学术语命名系统(Internation System of Chromosomal Nomenclature,ISCN)^[3-4]进行判定。(2)外周血核型检测:取外周血 2 ml,经培养、收获、制片和 G 显带后进行核型分析。扫描仪及分析软件同上述羊水核型检测方法。检查结果参考 ISCN 进行判定。(3)羊水细胞 CMA 检测:取羊水 10 ml,应用全基因组 Affymetrix Cytoscan 750K Array 芯片进行检测,操作流程按照 Affymetrix 公司提供的标准流程进行。检测胎儿基因组中有临床意义的拷贝数变异。

2 结果

17 例染色体易位携带者中母源性 14 例,父源性 3 例。14 例有胎停或胎儿结构异常史;1 例为首次妊娠,胎儿结构异常;2 例为首次妊娠[辅助生殖胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic test,PGT)],获正常儿。15 例涉及 2 条非同源染色体;2 例涉及 3 条以上复杂染色体重排(complex chromosome rearrangements,CCR)。产前诊断胎儿核型及 CMA 结果中不平衡易位 7 例,平衡易位 9 例,核型正常 1 例(经辅助生殖 PGT)。妊娠结局:引产 8 例,分娩正常儿 9 例。见表 1。

表 1 17 例染色体易位携带者产前诊断结果及妊娠结局

病 例	妊娠情况	染色体易位来源及其核型	胎儿染色体核型	胎儿 CMA 检测结果	妊娠结局
1	孕 2 胎停 1	母:46,XX,t(2;11)(p24;q25)	46,XN,der(11)t(2;11)(p24;q25)	2q25.3p24.2 区带存在 18.1 Mb 重复致病	引产
2	孕 7 产 0 引 2(唇腭裂引产 1 次,染色体微缺失、微重复引产 1 次),胎停 4 次	母:46,XX,t(1;10)(p36;q24)	46,XN,der(1)t(1;10)(p36;q24)	10q24.32q26.3 区带 31.74 Mb 重复致病;1p36.33p36.32 区带 1.53 Mb 微缺失可能致病	引产
3	孕 5 产 0 胎停 3 死胎 1	母:46,XX,t(13;16)(q11;q12)	46,XN,der(13)t(13;16)(q11;q12)	13q11q12.11 区带存在 1.69 Mb 微缺失;16q12.1q24.3 区带 39.23Mb 重复致病	引产
4	孕 1 产 0	母:46,XX,t(2;4)(q37;q28)	46,XN,der(2)t(2;4)(q37;q28)	2q37.2q37.3 区带 7.0 Mb 缺失明确致病;4q28.3q35.2 区带 55.5 Mb 重复明确致病	引产
5	孕 2 产 0 胎停 1	母:46,XX,t(4;11)(q35;q23.3)	46,XN,der(4)t(4;11)(q35;q23.3)	11q23.3q25 区带 18.25 Mb 重复致病	引产
6	孕 1 产 0,孕 24 周,无创 DNA 示 16,18 号染色体微重复/微缺失;B 超示:胎儿腭裂,肾发育不良,中位肝	母:46,XX,t(16;18)(q13;q21)	46,XN,der(18)t(16;18)(q13;q21)	16q21q24 区带 30.88 Mb 重复致病;18q21.33 区带 16.82 Mb 缺失致病	引产
7	孕 2 胎停 1	父:46,XY,der(4)t(4;11)(q35;q23.3)	46,XN,der(4)t(4;11)(q35;q23.3)	11q23.3q25 区带 18.25 Mb 重复致病;11 号染色体部分三体	引产
8	孕 5 产 2 引 2(唇腭裂引产 1 次,先天性心脏病引产 1 次),此次胎儿先天性心脏病	母:46,XX,t(2;12;7)(q31;q24.1;q32)	46,XN,t(2;12;7)(q31;q24.1;q32)	12q24.13 区带 246 kb 微缺失,意义不明	引产
9	孕 2 产 0 胎停 1	母:46,XX,t(4;12)(q21.1;q24.31)t(4;16)(p12;q13)	46,XN,t(4;16)(p12;q13)	arr(1-22)×2,(XN)×1	分娩正常儿

续表 1

病 例	妊娠情况	染色体易位来源及其核型	胎儿染色体核型	胎儿 CMA 检测结果	妊娠结局
10	孕 3 产 0 胎停 2	母:46, XX, t (1 ; 4) (p34; q22)	46, XN, t (1 ; 4) (p34; q22)	arr(1-22) × 2, (XN) × 1	分娩正常儿
11	孕 2 产 0 胎停 1	父:46, XY, t (1 ; 5) (p31; q23)	46, XN, t (1 ; 5) (p31; p23)	arr(1-22) × 2, (XN) × 1	分娩正常儿
12	孕 3 产 0 胎停 2	母:46, XX, t (5 ; 7) (q11; q11)	46, XN, t (5 ; 7) (q11; q11)	arr(1-22) × 2, (XN) × 1	分娩正常儿
13	孕 1 产 0(辅助生殖 PGT)	母: 46, XX, t (11 ; 12) (p11. 2; p12. 1)	46, XN, t (11 ; 12) (p11. 2; p12. 1)	arr(1-22) × 2, (XN) × 1	分娩正常儿
14	孕 9 产 1 胎停 7	母: 46, XX, t (1 ; 10) (p36. 3; q24)	46, XN, t (1 ; 10) (p36. 3; q24)	arr(1-22) × 2, (XN) × 1	分娩正常儿
15	孕 1 产 0(辅助生殖 PGT)	母:46, XX, t (7 ; 20) (p14; q13. 1)	46, XN, t (7 ; 20) (p14; q13. 1)	arr(1-22) × 2, (XN) × 1	分娩正常儿
16	孕 2 产 0 人流 1, 孕妇本人马蹄肾, B 超胎儿左肾未探	母:46, XX, t (1 ; 8) (p22; q13)	46, XN, t (1 ; 8) (p22; q13)	3q26. 31 区带 439 kb 微缺失, 临床意义不明	分娩正常儿
17	孕 4 产 0 胎停 2(辅助生殖 PGT)	父:46, XY, t (7 ; 9) (q22; q21) inv(9) (p11q21)	46, XN	10p11. 21p11. 1 区带 911 kb 微重复, 临床意义不明	分娩正常儿

3 讨论

3.1 染色体平衡易位是指两条染色体分别发生断裂,断裂片段相互交换位置后重接,无遗传物质增加或减少^[1],其表型多为正常,但在生殖细胞减数分裂的过程中,易位的染色体将会配对形成四射体^[5],在减数分裂后期,可进行邻位、对位和 3:1 分离而形成 18 种配子^[6]。其中仅 1 种配子是完全正常,1 种为平衡易位的携带者,其余 16 种均为不平衡易位。因而大部分胚胎以(部分)单体或(部分)三体而致流产、胎停或畸形儿。本研究病例 1~7 及病例 10~17 为涉及 2 条染色体的易位携带。病例 1~7 产前诊断胎儿核型见不平衡易位衍生染色体,CMA 检测见大片段重复及部分三体,为明确致病,行引产终止妊娠。而病例 10~17 胎儿染色体核型遗传自父母平衡易位,CMA 未检测到致病拷贝数变异,分娩正常胎儿。上述病例中大多有不良孕产史,其中病例 2 有 4 次胎停、2 次畸形儿引产史;病例 3 有 3 次胎停、1 次死胎史,无健康儿出生。因此,对于有 2 次及以上不良孕产史的染色体易位携带者,建议尽早行辅助生殖 PGT,减少反复流产对母体的伤害。

3.2 CCR 通常指涉及 2 条或 2 条以上染色体,至少含有 3 个断裂点的染色体结构畸变^[7]。分类方法有多种^[8],最常见的分类方法是根据重排类型及复杂程度将 CCR 分为 3 种类型:(1)三方重排,涉及 3 条染色体 3 个断裂点的重排,多数家族遗传和母系传播,最为普遍;(2)双重双向易位,2 组独立且简单的染色体易位并存;(3)特殊类型 CCR,具有更加复杂的染色体结构重排,产生多条衍生染色体^[9-10]。

3.3 随着细胞及分子遗传学在生育问题中的应用,

相关研究报道日益增多。国内代鹏等^[11]分析了 33 例 CCR 携带者类型,并总结了累及不同染色体和断裂点的相关咨询及生育指导。有研究报道,大约 70% 的 CCR 携带者表型正常,20%~25% 有先天性畸形和(或)智力低下,5%~10% 在产前诊断时发现^[12]。本研究中病例 8 和病例 9 为表型正常的涉及三方重排的 CCR 携带者,因胎停行外周血染色体核型检查而被发现。病例 9 染色体核型:46, XX, t (4 ; 12) (q21. 1; q24. 31) t (4 ; 16) (p12; q13),胎停 1 次,第 2 次自然受孕,行产前诊断胎儿染色体核型为 46, XN, t (4 ; 16) (p12; q13),胎儿单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP array)分析未检测到染色体微缺失微重复片段,胎儿 4、16 号染色体易位遗传自表型正常的母亲,为平衡易位,小孩现 1 岁,外观发育及智力均正常。以三方重排易位为例,理论上配子种类有 64 种,完全正常和平衡配子占 1/32。本研究中病例 9 在第 2 次自然受孕即获一正常后代,表明人类卵子发生对 CCR 有一定处理能力^[8]。据报道,精子荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术分析显示,完全正常或平衡的配子占 15% 甚至更高^[13];而双重相互易位携带者理论上获得正常配子和平衡配子的概率更低^[14]。特殊 CCR 因涉及易位、插入和倒位等畸变,配子类型更为多样,对生育影响也为多样性。本研究中病例 17 染色体核型:46, XY, t (7 ; 9) (q22; q21) inv(9) (p11q21),其丈夫为 7、9 号染色体相互易位,9 号染色体臂间倒位,为特殊 CCR。前 2 次自然受孕胎停,后行辅助生殖,取卵 3 次,共获卵 40 枚,培养成囊胚 4 枚,行 PGT 检查,3 枚囊胚为染色体部分单体或三体,仅 1 枚囊胚

为整倍体符合移植。于孕 17 周产前诊断,胎儿核型为 46,XN,羊水 CMA 未见异常,获得表型正常后代。在 CCR 中男性遗传少见,主要由于 CCR 携带者常伴精子形成障碍或停滞导致不育或低生育^[15]。有研究显示,20 例男性 CCR 携带者被证实有生育能力,但发生不良妊娠结局风险高^[16]。对于 CCR 携带者在寻求辅助生殖技术时,可考虑 PGT 或供精人工授精方法生育正常后代。大多数家族性 CCR 通过女性携带者遗传^[8]。本研究中病例 8 胎儿染色体核型:46,XN,t(2;12;7)(q31;q24.1;q32),孕妇涉及 2、12、7 号三方染色体易位,胎儿染色体易位及基因组微缺失片段均遗传自其母亲,另孕妇本人智力偏低,两次妊娠胎儿发育异常,要考虑染色体易位造成重要基因截断引发严重疾病表型的发生^[17]。多条染色体复杂易位,重要基因被打断的概率增加,不良妊娠结局风险增加。目前常规染色体 G 显带核型分析及染色体微阵列技术难以明确断裂点,可以通过 FISH 明确断裂位点^[18]。现有报道配对二代测序、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)断点分析及三代测序等技术均可有效检测染色体易位断裂区域,帮助获得正常后代^[19-22]。

综上所述,染色体易位携带者的妊娠不良结局风险高,应行产前诊断排除不平衡易位。对于反复流产者可选择 PGT 或供精人工授精(男性染色体异位携带)获取正常后代,以减少出生缺陷发生。

参考文献

- [1] 郭玲仟,张 学. 医学遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:24.
- [2] 孙丽雅,邢清和,贺 林. 中国出生缺陷遗传学研究的回顾与展望[J]. 遗传,2018,40(10):800-813.
- [3] McGowa-Jordan J, Simons A, Schmid M. ISCN 2016: an international system for human cytogenomic nomenclature(2016)[M]. New York: Karger, 2016:10.
- [4] Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics(ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. Genet Med, 2020,22(2):245-257.
- [5] 刘权章. 遗传咨询[M]. 哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,1999:62.
- [6] 左 俊. 医学遗传学[M]. 2 版. 上海:上海医科大学出版社,1995:166-175.
- [7] Madan K. What is a complex chromosome rearrangement? [J] Am J Med Genet A, 2013,161A(5):1181-1184.
- [8] 陈英剑,张海静. 复杂染色体重排[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(18):2431-2433.
- [9] Trpchevska N, Dimova I, Arabadji T, et al. A family study of com-

plex chromosome rearrangement involving chromosomes 1, 8, and 11 and its reproductive consequences[J]. J Assist Reprod Genet, 2017,34(5):659-669

- [10] Li G, Shi W, Niu W, et al. The influence of balanced complex chromosomal rearrangements on preimplantation embryonic development potential and molecular karyotype[J]. BMC Genomics, 2020,21(1):326.
- [11] 代 鹏,邵珊珊,侯雅勤,等. 河南地区复杂染色体重排携带者的细胞遗传学特征及生育情况分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2019,36(2):161-164.
- [12] De Gregori M, Ciccone R, Magini P, et al. Cryptic deletions are a common finding in “balanced” reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients[J]. J Med Genet, 2007,44(12):750-762.
- [13] Loup V, Bernicot I, Janssens P, et al. Combined FISH and PRINS sperm analysis of complex chromosome rearrangement t(1;19;13): an approach facilitating PGD[J]. Mol Hum Reprod, 2010,16(2):111-116.
- [14] Simioni M, Steiner CE, Gil-da-Silva-Lopes VL. De novo double reciprocal translocations in addition to partial monosomy at another chromosome: a very rare case[J]. Gene, 2015,573(1):166-170.
- [15] Salahshourifar I, Shahrokhshahi N, Tavakolzadeh T, et al. Complex chromosomal rearrangement involving chromosomes 1, 4 and 22 in an infertile male: case report and literature review[J]. J Appl Genet, 2009,50(1):69-72.
- [16] Pellestor F, Anahory T, Lefort G, et al. Complex chromosomal rearrangements: origin and meiotic behavior[J]. Hum Reprod Update, 2011,17(4):476-494.
- [17] Redin C, Brand H, Collins RL, et al. The genomic landscape of balanced cytogenetic abnormalities associated with human congenital anomalies[J]. Nat Genet, 2017,49(1):36-45.
- [18] 莫耀禧,黄 莉,何 冰,等. 荧光原位杂交技术在快速诊断胎儿染色体数目异常中的应用[J]. 中国临床新医学,2010,3(5):411-413.
- [19] 史达源,徐家伟,孙莹璞. 植入前遗传学检测技术在单基因病和染色体平衡易位中的应用进展[J]. 生殖医学杂志,2019,28(12):1515-1520.
- [20] Miao H, Zhou J, Yang Q, et al. Long-read sequencing identified a causal structural variant in an exome-negative case and enabled preimplantation genetic diagnosis[J]. Hereditas, 2018,155:32.
- [21] Merker JD, Wenger AM, Sneddon T, et al. Long-read genome sequencing identifies causal structural variation in a Mendelian disease[J]. Genet Med, 2018,20(1):159-163.
- [22] Dutta UR, Rao SN, Pidugu VK, et al. Breakpoint mapping of a novel de novo translocation t(X;20)(q11.1;p13) by positional cloning and long read sequencing[J]. Genomics, 2019,111(5):1108-1114.

[收稿日期 2022-03-06][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

易凤梅,冯宗辉,姜淑敏,等. 染色体易位携带者 17 例的产前诊断及妊娠结果分析[J]. 中国临床新医学,2022,15(5):423-426.