

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.07.014

论著·临床研究

染色体异常在儿童遗传咨询中的分析及 8种新核型报道

欧珊¹ 欧惠² 唐斌¹ 陈少科¹ 徐钰琪¹ 郑陈光¹

(1. 广西壮族自治区妇幼保健院 / 广西壮族自治区儿童医院遗传代谢中心实验室, 广西南宁 530003;
2. 广西卫生职业技术学院, 广西南宁 530002)

[摘要] **目的** 探讨广西地区儿童遗传咨询患儿中异常核型和临床表型的关系。**方法** 采用细胞培养及G显带的方法,对2009年1月至2012年7月进行儿童遗传咨询的601例患儿行细胞遗传学及临床分析。**结果** 在601例受检者中检出329例异常核型,包括8种人类染色体新核型,检出率为54.7%。329例异常染色体核型中,数目异常317例(96.4%),结构异常12例(3.6%)。异常染色体核型在临床上多以唐氏综合征(245/329, 74.5%)、发育迟缓(36/329, 10.9%)、智力低下(10/329, 3.0%)等表现为主。**结论** 发现了8例罕见的染色体异常核型,为分析儿童遗传学研究及病因学分析提供了新的资源。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 725-728]

[关键词] 染色体异常;智力低下;遗传咨询;儿童

Analysis of chromosomal abnormalities and a report of eight new karyotypes among children in genetic counseling

OU Shan, OU Hui, TANG Bin, CHEN Shao-Ke, XU Yu-Qi, ZHENG Chen-Guang. Genetic and Metabolic Center Laboratory, Guangxi Zhuang Autonomous Region Women and Children Care Hospital, Nanning 530003, China (Email: oushangenetics2012@163.com)

Abstract: Objective To study the relationship between abnormal karyotypes and clinical phenotypes among children in genetic counseling in Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. **Methods** We studied 601 children who visited Guangxi Zhuang Autonomous Region Women and Children Care Hospital for genetic counseling between January 2009 and July 2012. Blood samples were cultured routinely for karyotype analysis with G banding as well as clinical analysis. **Results** Out of 601 patients, 329 (54.7%) had chromosomal abnormalities, and 8 new abnormal human karyotypes were found. Among 329 children with abnormal karyotypes, 317 (96.4%) had an abnormal number of chromosomes, and 12 (3.6%) had abnormal chromosomal structure. Abnormal karyotypes were clinically manifested by Down's syndrome (74.5%), growth retardation (10.9%), and mental retardation (3.0%). **Conclusions** Eight rare abnormal karyotypes were found in the study, providing new resources for the genetic studies and etiological analysis of growth retardation, mental retardation, gonadal dysgenesis, and multiple congenital anomalies in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(7): 725-728]

Key words: Chromosomal abnormality; Mental retardation; Genetic counseling; Child

智力低下(mental retardation, MR)是儿童遗传咨询中常见的疾病,主要是由于中枢神经受损所导致认知、适应等能力的缺损,在人群中的患病率为1%~3%^[1]。生长发育迟缓或智力低下的患者中,

10%可检出染色体异常^[2]。异常染色体的检出对遗传咨询中患儿的治疗及其父母的再次妊娠有重要的指导意义。本研究回顾性分析了进行遗传咨询的601例未满18周岁患儿的异常核型和临床诊断。

[收稿日期] 2013-12-11; [接受日期] 2014-03-07

[基金项目] 广西壮族自治区科技攻关项目(09300A-9)。

[作者简介] 欧珊,女,本科,主管技师。

[通信作者] 郑陈光,男,主任医师。

在异常核型中，8例染色体核型经中南大学医学遗传学实验室鉴定为世界首次报道的异常核型，丰富了儿童遗传咨询临床资料，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2009年1月至2012年7月因发育迟缓、智力低下、生殖器外观异常、多发畸形等临床特征就诊于我院的患儿601例为研究对象，其中男352例，女249例，年龄15h至16岁，平均年龄7岁。

1.2 研究方法

用肝素抗凝管采集患儿外周血3mL，接种全血15~20滴于培养基中，培养基为湖南湘雅基因有限公司或广州拜迪生物医药有限公司产品。于37±5℃条件下培养66~72h后进行常规染色体制备及G显带。每例分析5个核型，计数25个中期分裂相，嵌合体加倍计数分析。染色体分析仪器设备为MetaSystems染色体自动扫描分析系统（德国ZEISS）。根据人类遗传学国际命名体制（ISCN 2009）对染色体核型命名。

2 结果

2.1 异常核型分析

在601例受检者中，共检出329例异常核型，检出率为54.7%，其中数目异常317例（96.4%），结构异常12例（3.6%）。12例结构异常核型中，共检出8种人类染色体新核型，涉及13条常染色体，其中衍生染色体3例，易位4例，倒位1例（表1）。

2.2 特殊病例分析

为了进一步阐述染色体异常是导致发育迟缓、智力低下、生殖器外观异常、多发畸形等疾病的重要原因，以下从病例中选出典型的2例新核型进行分析。

病例1：患儿，女，5岁，智力低下。染色体核型为45, XX, der(5)t(5; 14)(p15.1; q11.2), -14(图1)，其父母染色体未查。

病例2：患儿，男，5岁，智力低下，头颅CT示枕大池囊肿，小脑发育不全，侧脑室增

宽。外院核型分析结果显示染色体核型为47, XY, +der(14)t(2; 14)(p23; q11)。母亲，27岁，染色体核型为46, XX, t(2; 14)(p23; q13)，见图2。

表1 329例染色体异常核型分析

异常染色体核型	例数	异常率 (%)	临床诊断
数目异常	317	96.4	
21- 三体	304	92.4	
47, XY(XX), +21	282	85.7	唐氏综合征外
易位型 21- 三体	19	5.8	貌 / 智力低下
嵌合型 21- 三体	3	0.9	
性染色体	10	3.0	
47, XY, +21[26] / 46, XY[74]	1	0.3	多发畸形 / 发
47, XY, +21[80] / 46, XY[20]	1	0.3	育迟缓 / 黄疸
47, XX, +21[64] / 46, XX[36]	1	0.3	/ 新生儿肺炎 /
45, X	5	1.5	早产 / 发育迟
45, X[66] / 46, XY[34]	1	0.3	缓 / 矮小查因
45, X[30] / 46, XY[70]	1	0.3	/ 生殖器外观
			异常
其他	3	0.9	
47, XX, +18	1	0.3	先天性心脏病
47, XY, +mar	1	0.3	多发畸形
46, XX[42] / 47, XX, +mar[58]	1	0.3	听力异常
结构异常	12	3.6	
46, XX, 12q+dn	1	0.3	发育迟缓
46, XX, t(8; 21)(q13; q22)	1	0.3	智力低下
46, XY, del(18)(q21)	1	0.3	智力低下
46, XX, del(7q)	1	0.3	多发畸形
45, XX, der(5)t(5; 14)(p15.1; q11.2), -14*	1	0.3	智力低下
46, XX, -13, der(19)t(13; 19)(q11; q13), +21*	1	0.3	智力低下
46, XX, t(2; 14)(p23; q13)*	1	0.3	智力低下
46, XY, t(1; 8)(q43; p21)*	1	0.3	孤独症
46, XX, t(6; 7)(q13; q22)*	1	0.3	发育迟缓
46, XY, inv(2)(p13q37)*	1	0.3	语言发育迟缓
46, XX, t(4; 16)(p16; p13)*	1	0.3	多发畸形
46, XX, der(18)t(3; 18)(q23; p11)*	1	0.3	发育迟缓

注：*经检索，国内外未见报道。相关数据研究文章见《遗传》，2013, 35(7): 885-899。

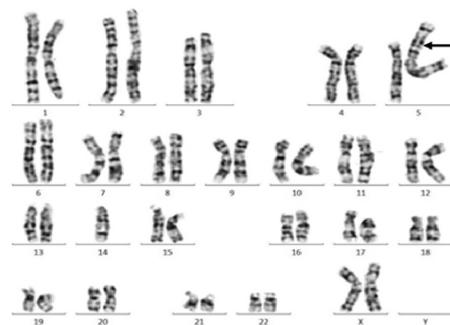


图1 病例1染色体核型 患儿，女，5岁，智力低下，染色体核型为45, XX, der(5)t(5; 14)(p15.1; q11.2), -14，箭头所示为衍生染色体。

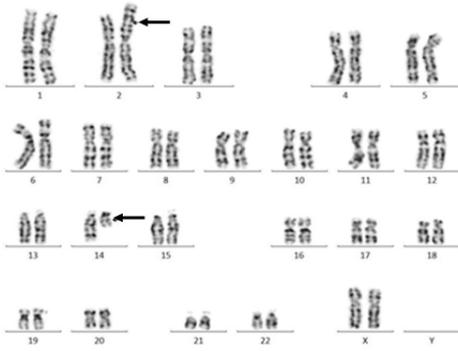


图2 病例2母亲的染色体核型 病例2母亲的染色体核型为46, XX, t(2; 14)(p23; q13), 箭头所示为平衡易位点。

2.3 异常核型分布及临床诊断

根据送检单提供的临床诊断信息统计, 因疑似唐氏综合征查因276例, 确诊染色体异常248例; 因发育迟缓或矮小查因68例, 确诊染色体异常36例; 因智力低下送检54例, 确诊染色体异常10例; 因生殖器外观异常送检42例, 确诊染色体异常2例, 因新生儿肺炎送检38例, 确诊染色体异常16例; 此外, 早产或黄疸确诊染色体异常7例, 因听力异常、先天性心脏病、语言发育迟缓、孤独症确诊染色体异常各1例, 见表2。

表2 601例儿童患者临床诊断及异常核型分布 [n(%)]

临床诊断	例数	核型异常
唐氏综合征外貌	276	248(89.9)
发育迟缓/矮小查因	68	36(52.9)
智力低下	54	10(18.5)
生殖器官异常	42	2(8.3)
新生儿肺炎	38	16(42.1)
多发畸形	26	6(23.1)
精神运动发育迟缓	25	0(0)
早产/黄疸	12	7(25.9)
听力异常	6	1(16.7)
先天性心脏病	6	1(16.7)
语言发育迟缓	6	1(16.7)
孤独症	4	1(25.0)
脊柱畸形	3	0(0)
其他	35	0(0)

3 讨论

在儿童遗传咨询中, 21-三体是最常见的染色体异常类型。本研究中21-三体综合征患儿例数占异常核型总数的92.4%(304/329)。唐氏综合

征属于遗传咨询中较为容易识别的染色体病, 患者具有特殊面容, 如圆脸、眼距宽、睑裂上斜、内眦赘皮、塌鼻梁、耳位低、通贯掌等。常伴有智力低下、发育迟缓、先天性心脏病, 胃肠道畸形等。本研究显示, 临床诊断为唐氏综合征外貌的276例患者中, 89.9%(248/276)确诊为21-三体。唐氏综合征决定区域(down syndrome critical region, DSCR)位于21q22, 片段大小约5.4 Mb, 这个区域的重复可导致个体出现典型的唐氏综合征的临床表型^[3]。Ronan等^[4]报道一个唐氏综合征患者家系, 采用染色体核型分析及中期荧光原位杂交技术检测3位患者未见异常, 但最终采用间期荧光原位杂交和比较基因组杂交技术检出在21q22.13-q22.2区存在有4.3 Mb的微重复。因此儿童遗传咨询的病例中, 医生提供的临床信息可为实验室工作人员研究的方向提供很大帮助。

先天畸形、智力低下、发育迟缓、语言障碍等症状也是儿童咨询病例常见的主诉病因。病例1先证者, 5岁, 主诉为智力低下, 核型分析为45, XX, der(5)t(5; 14)(p15.1; q11.2), -14, 该衍生染色体来源于5p15.1至5per片段丢失和14号染色体部分随体丢失后重排。5号染色体短臂的部分缺失可导致“猫叫综合征”, 临床上猫叫样哭声和小头畸形可随年龄增长变得不典型。由于其双亲未做染色体核型分析, 推测亲代中可能有一方为t(5; 14)的非同源染色体平衡易位者。在第一次减数分裂的中期形成四射体, 分离与交换后, 理论上可形成18种配子。不平衡易位胎儿有2%~10%的可能性幸存出生, 均伴有多发畸形、智力低下、发育迟缓等原因^[5]。病例2母亲核型分析为46, XX, t(2; 14)(p23; q13), 患儿为47, XY, +der(14)t(2; 14)(p23; q11)。由此可以推测先证者的重组染色体多出来的片段是母源性的衍生染色体。鉴于该类型患者细胞遗传学发生机制复杂, 往往需要溯源检查其亲代的染色体, 为患儿治疗的指导及父母再次妊娠提供帮助。表1中的46, XX, -13, der(19)t(13; 19)(q11; q13), +21及46, XX, der(18)t(3; 18)(q23; p11)为类似的情形, 应进一步检查父母双方的核型。表1中的另外几例非衍生染色体的异常核型: 46, XY, t(1; 8)(q43; p21)、46, XX, t(6; 7)(q13; q22)、46, XY, inv(2)(p13q37)、46, XX, t(4; 16)(p16; p13), 幼儿临床表现为孤独症、发育迟缓、语言发育迟缓、多发

畸形等。这4例患儿父母核型均为正常，推测是新发突变所致。

智力低下患儿发病机制主要是由于受到多种因素的影响导致大脑发育和成熟受到损伤所致，如孕期或出生时感染、营养不良、有毒物质侵害等，患儿临床表现为脑瘫、孤独症、认知和适应能力受损等，在人群中的发病率为1%~3%^[1]。采用不同的技术检测显示，17%~41%的原因是由于遗传学因素导致的，如染色体异常、单基因病、基因的其他异常等^[6]。往往精神发育迟缓或脑瘫的病例，不易检出染色体异常。本研究中，29例精神发育迟缓或脑瘫的病例均未见染色体异常。临床医生一般会对该类型患儿进行认知及行为能力评估、家系调查等。排除脆性X综合征后，若进一步的采用荧光原位杂交、MLPA、比较基因组杂交诊断技术，可诊断出5%~20%的患者存在微小异常^[7]。有研究显示，1q21.1、15q13.3及16p11.2为精神发育迟缓、孤独症、癫痫、精神分裂症等疾病的染色体重组热区^[8]。临床医生尽可能提供的详尽信息，如22q11微缺失综合征常见的临床表现为心脏畸形、腭裂及低血钙症等，眼距、耳朵的形状、皮肤的性状、头围、四肢、生长参数等，都将便于实验室人员甄别患者是属于哪种已知的微缺失或微重复的综合征，而更为先进的基因技术应用将为遗传咨询和产前诊断提供更有力的诊断手段。

本实验室检出性染色体异常的类型主要为Turner综合征及其嵌合体。Turner综合征发生率为1:2000，异常表型体现为身材矮小、性腺发育不全、闭经、颈蹼等^[9]。主要是由于父源性的减数分裂中精子发生染色体丢失所致。嵌合型的Turner综合征，即45,X和另一个细胞系的嵌合体。患者临床表型呈多样化，可为两性畸形、外生殖器模糊，表型未见异常等。本研究中有两例患者分别因先天性尿道下裂和矮小查因行染色体检查，结果为45,X/46,XY。在生殖器官异常的病例中，染色体异常检出率为8.33%（2/42），未见异常的病例可进一步检测Y染色体性别决定区（sex determining region of Y chromosome, SRY）。SRY位于Yp11.32，减数分裂期，Y染色体可与X染色体发生配对及重组，20%性分化与染色体核型不符的患者是由于SRY在重组中丢失或获得所致的^[10]。因此对疑似性发育异常的病例，不论是获得功能（46,XX性逆转和真两性畸形）还是丧失功能病

例（46,XY性发育不全和真两性畸形），SRY的检测可以进一步的明确病因^[11]。

综上所述，染色体异常是导致儿童发育迟缓、智力低下、生殖器官异常、多发畸形等疾病的重要原因。患有染色体病的患儿，往往生活不能自理，生命质量不高，给社会及家庭带来沉重的负担。借助遗传学诊断技术对疑似患有遗传病的患儿找出病因，对患儿的治疗及其父母的再次妊娠具有积极的指导意义。

志谢：本文8种人类染色体核型经中南大学医学遗传学实验室夏家辉院士、邬玲仟教授、戴和平教授、龙志高教授等鉴定，为人类染色体新核型。特此志谢！

[参 考 文 献]

- [1] Stevenson RE, Holden KR, Rogers RC, et al. Seizures and X-linked intellectual disability[J]. *Eur J Med Genet*, 2012, 55(5): 307-312.
- [2] Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP, et al. Genomics, intellectual disability, and autism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(8): 733-743.
- [3] Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher EM, et al. Down syndrome: searching for the genetic culprits[J]. *Dis Model Mech*, 2011, 4(5): 586-595.
- [4] Ronan A, Fagan K, Christie L, et al. Familial 4.3 Mb duplication of 21q22 sheds new light on the Down syndrome critical region[J]. *J Med Genet*, 2007, 44(7): 448-451.
- [5] Keymolen K, Staessen C, Verpoest W, et al. Preimplantation genetic diagnosis in female and male carriers of reciprocal translocations: clinical outcome until delivery of 312 cycles[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(4): 376-380.
- [6] Bernardini L, Alesi V, Loddo S, et al. High-resolution SNP arrays in mental retardation diagnostics: how much do we gain? [J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(2): 178-185.
- [7] Tucker T, Montpetit A, Chai D, et al. Comparison of genome-wide array genomic hybridization platforms for the detection of copy number variants in idiopathic mental retardation[J]. *BMC Med Genomics*, 2011, 25(4): 25.
- [8] Mefford HC, Eichler EE. Duplication hotspots, rare genomic disorders and common disease[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19(3): 196-204.
- [9] 王红, 金煜炜, 翟宇晋, 等. Turner综合征232例染色体核型、诊断年龄和身高分析[J]. *中华儿科实用临床杂志*, 2013, 28(8): 596-599.
- [10] Larson A, Nokoff NJ, Travers S. Disorders of sex development: clinically relevant genes involved in gonadal differentiation[J]. *Discov Med*, 2012, 14(78): 301-309.
- [11] 向萍霞, 戴翔, 冷培, 等. SRY基因检测在儿童性发育疾病诊断中的应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(7): 555-558.

(本文编辑: 万静)