

罕见双着丝粒环状染色体和衍生环状染色体嵌合体一例

朱俊真 余小平 祁晓峰 曹琴英 朱文爽 杨丹 张昊昱 宋占云 王世博 王翠霞

河北生殖妇产医院, 石家庄 050000

通信作者:王翠霞, Email:l326753406@qq.com

【摘要】 目的 对 1例不孕患者进行高分辨染色体和芯片检测分析, 明确其可能的遗传学病因。方法 取患者外周血培养高分辨染色体 G、C 显带核型分析, 750K SNP-Array 芯片检测。结果 染色体核型分析结果显示患者染色体核型为 45, xx, -13[7]/46, xx, r (13) (p13q34) [185]/46, xx, dic r (13; 13) (p13q34; p13q34) [14] /47, xx, +der (13; 13; 13; 13) (p13q34;p13q34;p13q34;p13q34), dic r (13; 13) [1]/46, xx [3]。芯片检测结果为 13 号染色体 13q34 区段存在 3.3 Mb 片段缺失, 可能与患者不孕相关。结论 患者不孕可能与染色体微小片段 (13q34-qter) 缺失有关。

【关键词】 13 号环状染色体; 高分辨染色体; 动态嵌合

D01: I0. 3760/cma. i. cn511374-20210119-00056

A rare case of dicentric ring chromosome and derivative ring chromosome Chimera Zhu Junzhen, Yu Xiaoping, Qixiaofeng, Cao Qinying, Zhu Wenshuang, Yang Dan, Zhang Haoyu, Song Zhanyun, Wang Shibo, Wang Cuixia

Hebei Maternal Hospital, Shijiaxhuang, Hebei050000, China

Corresponding author: Wang Cuixia, Email:1326753406@aa.com

【Abstract】 Objective Utilize high-resolution chromosome analysis and microarray detection to determine the genetic etiology of infertility of a 32-year old female patient. Methods The peripheral blood of the patient was cultured for high-resolution chromosome G and C banding karyotype analysis, and then 750K SNP-Array chip detection was performed. Results Karyotype analysis results showed that the patient's karyotype was 45, xx, -13[7]/46, xx, r (13) (p13q34) [185]/46, xx, dic r (13; 13) (p13q34;p13q34) [14]/47, xx, +der (13; 13; 13; 13) (p13q34;p13q34;p13q34; p13q34), dic r (13; 13) [1]/46, xx [3]. The microarray results showed that the patient had a 3.3 Mb deletion in the 13q34 segment of chromosome 13, which may be related to infertility. Conclusion Infertility of the patient reported in this article may be related to the deletion of chromosome segment (13q34-qter).

【Keywords】 ring chromosome 13; High-resolution chromosome; Dynamic mosaic

D01: I0. 3760/cma. i. cn511374-20210119-00056

人类环状染色体在 23 对染色体中均有报道^[1-4]。13 号环状染色体是发现较早的环状染色体, 在活产婴儿中发生率约为 1/58000^[5]。我们对 1 例不孕症患者进行高分辨染色体和芯片检测分析, 明确其可能的遗传学病因。

1 对象与方法

1.1 对象 患者, 女, 32 岁, 结婚 3 年, 因不孕来我院就诊。体格检查: 身高 162 cm, 体重 65 kg, 智力正常, 五官未见明显异常, 无通贯掌。患者初潮年龄 13 岁, 月经不规律, 近年来月经稀发, 在当地医院诊断为 " 卵巢早衰, 依靠药物维持正常的月经。超声显示子宫正

常大小, 宫壁回声不均匀, 垂体 MR 结果提示空泡蝶鞍。既往在本地医院检查, 诊断为 " 2 型糖尿病、肝功能不全、双眼屈光不正、双眼结膜炎。患者双亲表型正常, 非近亲婚配, 其父亲糖尿病多年, 否认其他家族遗传病史。其母亲否认妊娠期间有感冒、发热、用药史; 否认有毒有害物质接触史, 家族中无类似病史。

1.2 方法

1.2.1 染色体核型分析 经河北生殖妇产医院伦理委员会批准 (20210001), 患者签署知情同意后, 采集外周血样 5 mL, 肝素抗凝, 接种于培养液中, 置于 37℃ 条件下培养、72h 后收获细胞, 收获前加入秋水仙素, 离心, 弃去上清液, 低渗, 预固定, 3 次固定后滴片。

置 60°C 烤箱内 12h, 染色体 G、C 显带处理、染色。全自动染色体扫描分析系统 (GSL-I20, Leica 公司) 进行分析。染色体核型描述依据《人类细胞遗传学命名国际体制 (1SCN2016)》。

1.2.2 SNP-Array 芯片检测 抽取患者外周血 EDTA 抗凝, DNA 提取, 应用 Affymetrix CytoScan 750K 芯片平台对样本进行基因组拷贝数变异分析。

2 结果

2.1 高分辨染色体 G 显带核型结果 患者核型为 45, xx, -13[7]/46, xx, r(13)(pl3q34)[185]/46, xx, dic r(13;13)(pl3q34;pl3q34)[14]/47, xx, +der(13;13;13;13)(pl3q34;pl3q34;pl3q34;pl3q34), dic r(13;13)[1]/46, xx[3] (图 1)。

2.2 SNP-array 芯片检测结果 患者的 13 号染色体 13q34 区段存在 3.3 Mb 片段的缺失, 内含 CHAM1 (616327) 等 21 个 0M1M 基因 (图 2)。

2.3 C 显带结果 患者核型 dic r(13;13) 染色体双着丝粒处深染, 提示 dic r(13;13) 存在双着丝粒 (图 3)。

3 讨论

正常情况下人类染色体由端粒结构维持其完整性和功能的稳定性。如果一条染色体长、短臂同时发生一次断裂, 含有着丝粒节段的粘性断端彼此相接, 形成环状染色体; 断裂后不含有着丝粒的片段, 因在细胞分裂过程中不能定向移动而丢失。本例患者核型存在 5 种细胞系, 且所占比例不同: (1) 45, xx, -13, 1 条 13 号染色体丢失, 为 13 号染色体完全性单体 (3.33%); (2) 46, xx, r(13)(pl3q34), 只有一条正常的 13 号染色体, 另一条为 13 号环状染色体 (图 4) (占 88.1%); (3) 46, xx, dic r(13;13)(pl3q34;pl3q34), 两条同源 13

号染色体, 分别在 13q34 和 13q34 发生断裂和重接, 从而组成一条双着丝粒环状染色体 (6.67%); (4) 47, xx, +der(13;13;13;13)(pl3q34;pl3q34;pl3q34;pl3q34), dic r(13;13), 1 条正常 13 号染色体, 1 条衍生环状染色体 der(13;13;13;13), 该衍生染色体在 pl3q34;pl3q34;pl3q34;pl3q34 同时发生断裂和重接, 形成一个特大环状染色体 (图 5), 还有一条由两条同源 13 号染色体形成的双着丝粒环状染色体 (图 6); (5) 46, xx (占 1.43%)。患者的环状染色体, 包括单体、四条 13 号染色体组成的大环状染色体和双着丝粒环状染色体, 形态复杂多样、罕见。带有环状染色体的核型通常表现为“动态嵌合”, 在这种情况下, 如果该环状染色体具有两个着丝粒时, 那么它在细胞周期中是不稳定的, 会生成新的细胞系。

环状染色体是一类较为罕见的染色体结构异常, 人类的所有染色体都可见环状改变。环状染色体可由父母遗传, 也可在受精卵形成的过程中, 染色体发生环形畸变, 临床所见大部分为新发。由于环状染色体的复杂性、多样性, 缺失片段的位置和大小, 断点处是否存在重复片段以及重复片段大小, 是否伴有嵌合的染色体核型等原因, 同时由于环状染色体本身的不稳定性, 因而临床表现多样。检索国内文献^[6-14], 其临床特点如下: (1) 男女均可发病, 男性占 23.53%、女性占 76.47%, 男女比例为 4:13, 女性明显多于男性。(2) 年龄范围为出生 44 天至 32 岁, 其中 44 天至 12 岁 13 例, 占 76.47%; 28~32 岁 4 例, 占 23.53%, 文献报道中青春期以前发病多见。(3) 发病年龄越小临床表型越典型, 如年龄 44 天患儿, 表型包括小头或三角形头、眼距宽、内眦赘皮、鼻梁宽、大而后旋的畸形耳廓、腭弓高尖、小颌、门齿突出、虹膜缺损、心脏畸形、肛门闭锁、肾异常、严重智力低下等典型症状^[3], 男性患者年龄在

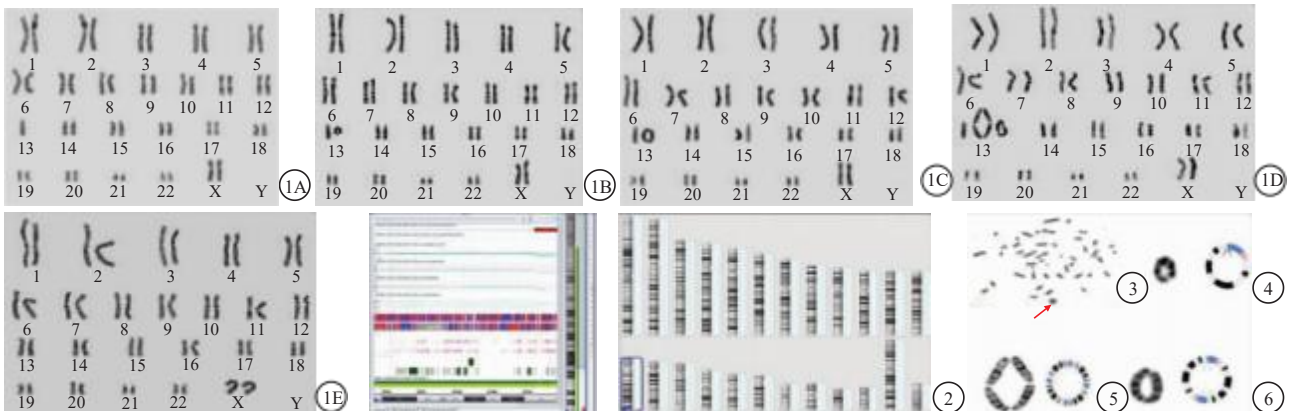


图 1 染色体 G 显带核型 IA: 45, xx, -13; IB: 46, xx, r(13)(pl3q34); IC: 46, xx, dic r(13;13)(pl3q34;pl3q34); ID: 47, xx, +der(13;13;13;13)(pl3q34;pl3q34;pl3q34;pl3q34), dic r(13;13); IE: 46, xx 图 2 SNP-array 芯片检测结果 图 3 染色体 C 显带核型 箭头示深染的两个着丝粒 图 4 r(13)(pl3q34) 及模式图 图 5 der(13;13;13;13)(pl3q34;pl3q34;pl3q34;pl3q34) 及模式图 图 6 dic r(13;13)(pl3q34;pl3q34) 及模式图

12岁以下者,表现为性别不清、隐睾、尿道下裂;成年男性则表现少精弱精症,不育症^[2, 6, 13];女性表现为卵巢早衰及不良妊娠史等^[14]。

本例患者因不孕就诊,染色体核型为 13号环状染色体复杂嵌合,芯片检测结果提示 13号染色体 13q34区段存在 3.3Mb 片段的缺失,内含 21 个已知的 0M1M 基因。其中 CHAMPI 基因与智力障碍 40 相关,表现为面容异常、内眦赘皮、复发性呼吸道感染、喂养困难、肌张力减低、智力障碍等。F7 与 W 因子缺乏症相关, F10 与 X 因子缺乏症相关, PROZ 与蛋白 Z 缺乏症相关, GRK1 与 0guchi 病-2 型相关。患者临床表现主要表现为卵巢早衰、原发不孕,无智力低下、特殊面容等,虽然具体机制还不清楚,但 13号环状染色体复杂嵌合体的存在,可能影响了患者的生殖能力,推测其为患者出现卵巢早衰、不孕等临床表现的原因。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 朱俊真:撰写论文,实验指导,分析解释数据;余小平:实验指导,分析解释数据;祁晓峰:经费支持;曹琴英:采集数据;朱文爽:实验操作,报告解读;杨丹,实验操作;张昊昱:论文撰写,资料收集;宋占云:资料收集;王世博:实验操作;王翠霞:论文撰写、论文修改,分析资料,解释数据

参 考 文 献

- [1] 梁德生, 郭玲任, 龙志高. 一例 45, xx, -13/46, xx, r (13)/46, xx, r (13; 13)/47, xx, 2r (13 (p13q32. 3)患者及其表型定位研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2004, 21 (4):392-394.
Liang DS, Wu LQ, Long ZG. Chromosome analysis and phenotype location analysis on a patient with the karyotype of 45, xx, -13/46, xx, r (13)/46, xx, r (13; 13)/47, xx, 2r (13 (p13q32. 3)[J]. Chin J Med Genet, 2004, 21 (4):392-294. D01: 10. 3760/i. issn:1003-9406. 2004. 04. 023.
- [2] 肖勇, 白秀英. 1例13号环状染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 1996, 13 (6):379.
xiao Y, Bai xY. Karyotype analysis of one case of ring chromosome 13[J]. Chin J Med Genet, 1996, 13 (6) : 379. D01: CNK1:SUN:ZHYC. 0. 1996-06-031.
- [3] 胡琴, 王世雄. 环状染色体 4例报告[J]. 临床儿科杂志, 1995, 13 (6):381.
HuQ, Wang Sx. Report of 4 cases of ring chromosome[J]. J Clin Ped, 1995, 13 (6) :381. D01:CNK1:SUN:LCAK. 0. 1995-06-014.
- [4] 王文强, 霍满鹏. 13号环状染色体综合征 1例[J]. 中华医学遗传学杂志, 1995, 12 (6):340.
Wang WQ, Huo MP. A case of ring chromosome 13 syndrome [J]. Chin J Med Genet, 1995, 12 (6) : 340. D01: CNK1:SUN: ZHYC. 0. 1995-06-007.
- [5] 王文强, 霍满鹏. 13号环状染色体综合征的临床及其细胞遗传学研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 1996, 4 (2):90.
Wang WQ, Huo MP. Clinical and cytogenetics analysis research of ring chromosome 13 syndrome[J]. Chin J Birth Health Hered, 1996, 4 (2) : 90. D01: CNK1:SUN:ZYAA. 0. 1996-02-049.
- [6] 叶志纯, 赵蕊, 祝兴元, 等. 超大环的 13号环状染色体综合征一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23 (1):77.
YeZC, Zhao R, Zhu xY, et al. A case of oversized ring chromosome 13[J]. Chin J Med Genet, 2006, 23 (1):77. D01:

10. 3760/i. issn:1003-9406. 2006. 01. 034.
- [7] 尉庭华, 冷培. 13号环状染色体并颈颈1例[J]. 中国儿童保健杂志, 2007, 02-插-01.
Yu TH, Leng P. A case of ring chromosome 13 with webbed neck[J]. Chin J Child Health, 2007, 02-01. D01: 10. 3969/i. issn. 1008-6579. 2007. 02. 056.
- [8] 吕娟娟, 魏红, 梁雁, 等. 13号环状染色体综合征 1例报告及文献复习[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22 (20):1556-1600.
Lv JJ, Wei H, Liang Y, et al. Case report of ring chromosome 13 and literature review[J]. J Appl Clin Ped, 2007, 22 (20) : 1556-1600. D01: 10. 3969/i. issn. 1003-515x. 2007. 20. 017.
- [9] 谭玉梅, 谭跃球, 许晓清, 等. 1例13号环状染色体合并6号染色体末端重排核型的确定及遗传咨询[J]. 国际遗传学杂志, 2007, 30 (6):401-403.
Tan YM, Tan YQ, xu xQ, et al. Identification of a ring chromosome 13 combined with terminal rearrangement of chromosome 6 and genetic counseling[J]. Int J Genet, 2007, 30 (6) : 401-403. D01: 10. 3760/cma. i. issn. 1673-4386. 2007. 06. 001.
- [10] 李静, 李亚梅, 陈雪, 等. 一例嵌合型环状 13号环状染色体病例报道和文献回顾[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25 (8):76-77.
LiJ, Li YM, Chen x, et al. Case report and literature review of a case of ring chromosome 13 chimera[J]. Chin J Birth Health Hered, 2017, 25 (8) : 76-77. D01:CNK1:SUN:ZYAA. 0. 2017-08-031.
- [11] 范美荣, 王贵杰, 于辛酉. 一例 13号环状染色体综合征患儿的临床及遗传学分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20 (6):485-489.
Fan MR, Wang GJ, Yu xY. Clinical and genetics analysis of one case of ring chromosome 13 syndrome[J]. Chin J Mod Ped, 2018, 20 (6) : 485-489. D01: 10. 7499/i. issn. 1008-8830. 2018. 06. 011.
- [12] 武坚锐, 孙夏瑜, 卢洪涌, 等. 13号环状染色体合并长臂部分缺失嵌合核型 1例的细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27 (6):704-710.
Wu JR, Sun xY, Lu HY, et al. Cytogenetic analysis of a case with achimeric karyotype of ring chromosome 13 combined with partial deletion of the long arm [J]. Chin J Birth Health Hered, 2019, 27 (6):704-710. D01: CNK1:SUN:ZYAA. 0. 2019-06-023.
- [13] 魏莉, 崔英霞, 黄宇烽, 等. 严重少精子症合并染色体重排--1个超数新着丝粒环状染色体和 1个平衡缺失染色体[J]. 生殖与避孕, 2010, 30 (3):177-181.
Wei L, Cui Yx, Huang YF, et al. Severe oligospermia with chromosomal rearrangement-1 supernumerary neocentric ring chromosome and 1 balanced-deletion chromosome[J]. Reprod Contracept, 2010, 30 (3) : 177-181. D01: 10. 3969/i. issn. 1673-0399. 2003. 02. 004.
- [14] 尹婷, 郑安舜, 谭娟, 等. 一例 45, xx, -13/46, xx, r (13) (p13q34)/46, xx, r (13; 13)伴卵巢早衰患者的研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35 (6):872-874.
Yin T, Zheng AS, Tan J, et al. Genetic analysis of a patient with premature ovarian failure and a 45, xx, -13/46, xx, r (13) (p13q34)/46, xx, r (13; 13) karyotype [J]. Chin J Med Genet, 2018, 35 (6):872-874. D01: 10. 3760/cma. i. issn. 1003-9406. 2018. 06. 023.

(收稿日期:2021-01-19)

(本文编辑 张丽玲)