

• 短篇报道 •

文章编号: 1002-0217( 2017) 05-0507-02

# 1 例罕见 47 ,XXX/47 ,XX ,+21 嵌合体患儿的细胞分子遗传学诊断

许芳, 张敏, 朱翔, 付夏, 王玉萍, 武其文

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 检验科, 安徽 芜湖 241001)

【关键词】产前筛查; 21 三体综合征; 47 ,XXX 综合征; 嵌合体

【中图分类号】R 725.9 【文献标志码】A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.05.031

21 三体综合征即 Down 综合征, 常见的标准核型为 47 ,XX( 或 XY) ,+21 约占全部病例 95% ,嵌合型 21 三体综合征约占本症的 2%~4% ,大部分患者的临床表现严重程度与正常细胞所占百分比有关, 21-三体细胞株比例越高, 智力落后及畸形的程度越重。47 ,XXX 综合征又称多 X 综合征, 是一种常见的性染色体非整倍体综合征。嵌合型 47 ,XXX 综合征与嵌合型 21 三体综合征类似, 临床大多数患者细胞核型中一部分是正常细胞, 另一部分为 47 ,XXX 细胞核型。本文报道的嵌合型( 47 ,XXX/47 ,XX ,+21) 非常罕见, 经检索国内外数据库未见报道, 现报道如下。

## 1 病例资料

患儿, 女, 4 个月, 系第 1 胎第 1 产, 足月顺产于当地县医院妇产科, 出生体质量 2840 g, 羊水量适中, 无污染。患儿无产伤及宫内窒息, 反应可, 否认发热、咳嗽、呕吐、抽搐。患儿出生后第 4 个月, 因感冒咳嗽就诊。医生因其特殊面容建议完善相关检查, 遂来我院就诊。患儿父亲年龄 22 岁, 母亲 24 岁, 近亲婚配, 双方都为藏族人民, 表型正常, 染色体核型分析均正常, 职业为建筑工人。否认遗传性疾病家族史。母亲自诉孕期末做产前筛查。查体: 眼距略宽, 内眦赘皮, 外眦上斜, 鼻梁塌陷。辅助检查: 甲状腺、性激素检查未见明显异常。

## 2 实验室辅助方法

2.1 细胞遗传学检查 分别采集患儿及其父母外周血 2~3 mL, 接种于外周血淋巴细胞培养基( 广州

达晖生物有限公司) , 培养 68 h 后, 加入 20 μg/mL 秋水仙素( 湖南湘雅生物技术有限公司) 100 μL, 继续培养 4 h 收获, 经低渗、固定后制片, GTG 显带进行核型分析。计数 40 个分裂相, 分析 20 个核型, 依据人类细胞遗传学国际命名体制 ISCN 2009 进行染色体核型描述。

2.2 间期荧光原位杂交( FISH) 技术 取肝素钠抗凝患儿外周血 3~5 mL, 采用人外周血淋巴细胞分离液( 天津灏洋生物制品有限公司) 分离单个核细胞, 制备淋巴细胞悬液。应用染色体非整倍体多色荧光原位杂交检测试剂盒 AneuVysion( 自然基因科技有限公司) , 对患儿的间期淋巴细胞 13 , 18 , 21 , X 和 Y 染色体的数目进行检测。该试剂盒含有 5 种探针( LSI13/21 和 CEP18/X/Y) , 其中 GLP21( 红色) 为 21q22 区特异性探针, CXPS( 绿色) 探针为 X 染色体上着丝粒探针。患儿淋巴细胞样本经滴片制备、玻片预处理、变性杂交、玻片洗涤、复染等系列步骤, 最后在荧光显微镜( Olympus BX51) 下对荧光信号进行计数, FISH 荧光信号分析用以色列 ASI 染色体光谱分析系统的 Fishview 软件进行处理。

## 3 结果

3.1 染色体核型分析 结果显示患儿染色体核型为 47 ,XXX/47 ,XX ,+21 的嵌合体, 计数 40 个, 均为 47 条; 分析 20 个核型, 其中 47 ,XX ,+21 者 7 个, 47 ,XXX 者 13 个( 见图 1a~d) 。

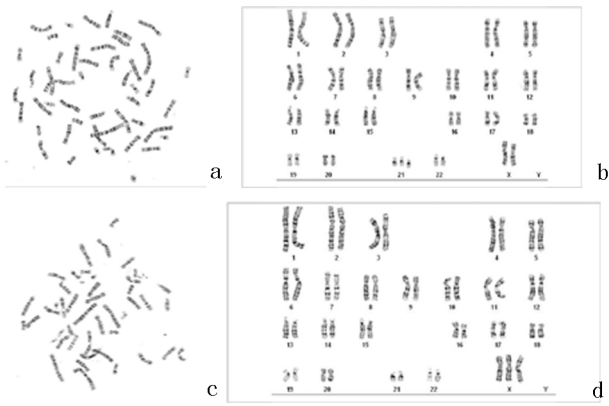
3.2 FISH 检测 镜下可见细胞中有 3 个绿色荧光信号和 3 个红色荧光信号分别代表 3 条 X 染色体和 3 条 21 号染色体, 见图 2。

基金项目: 弋矶山医院人才引进项目( YR200904) ; 弋矶山医院三新项目( Z1608)

收稿日期: 2017-01-21

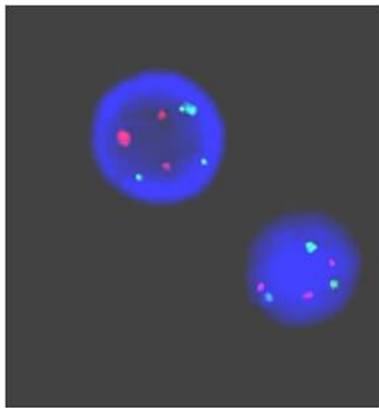
作者简介: 许芳( 1991-) , 女, 2015 级硕士研究生, ( 电话) 18895362636, ( 电子信箱) 18895362636@163.com;

武其文, 男, 副主任医师, 硕士生导师, ( 电子信箱) yjslab@163.com, 通信作者。



a.47 ,XX ,+21 未分析核型; b.47 ,XX ,+21 分析核型; c.47 ,XXX 未分析核型; d.47 ,XXX 分析核型。

图1 染色体核型



绿色信号为 X 染色体 红色信号为 21 号染色体。

图2 FISH 检测图

### 4 讨论

荧光原位杂交是在分子水平上检测外源染色质的一种有效方法,目前在病原微生物诊断、产前诊断、重复序列与染色体分带、端粒序列的定位、基因图谱绘制中应用广泛<sup>[1]</sup>。多彩色荧光原位杂交在荧光原位杂交的基础上克服了 FISH 的不足,能同时检测多个基因,分辨复杂的染色体易位和微小缺失,区分间期细胞多倍体和超二倍体等,检测结果与核型分析结果的一致性可达 99.5%<sup>[2]</sup>。

本例患儿外周血染色体核型分析显示其为 47,XXX/47,XX,+21 嵌合体,进一步用 FISH 技术对其进行验证,检测结果与染色体核型分析吻合。47,XXX/47,XX,+21 嵌合体是一种非常罕见的染色体核型,目前国内外未见相关文献报道。21 三体综合征最突出、最严重的临床表现是智力低于同龄人。根据染色体数目和结构的不同,21 三体综合征可分为单纯型、易位型、嵌合型,其中除了易位型可以由双亲遗传而来,单纯型和嵌合型一般都是新发的,与父母核型无关<sup>[3]</sup>。本例患者父、母亲均正常,患

儿与 21 三体综合征有相似的面容,如眼距较宽,内眦赘皮,外眦上斜,鼻梁塌陷,喜好吐舌等。因是嵌合体,智力问题和畸形程度与 21-三体细胞株的比例有关。47,XXX 综合征绝大部分患者表型正常,无智力问题或智力低下不突出,但智商略低于正常人,表现为学习困难,算术、语言能力差<sup>[4]</sup>。此外,47,XXX 综合征主要导致不同程度的性征发育异常、流产、卵巢早衰、患精神病概率高于同龄人<sup>[5]</sup>,5%~16% 的病例有泌尿生殖系统发育异常<sup>[6]</sup>。47,XXX 产生的主要原因是母方染色体不分离,有文献指出,与纯 47,XXX 核型相比,含有 47,XXX 核型的嵌合体相关联的疾病范围更广<sup>[7]</sup>。本病例 47,XXX/47,XX,+21 嵌合体患儿的后期临床表现有待进一步研究,其异常染色体可能由于 21 号及 X 染色体不分离所致。

另外,患儿母亲在孕期末做产前血清学和超声检查。目前产前诊断已成为孕妇孕期的一项常规检测,主要包括中孕期三联(二联)血清学筛查、无创 DNA、羊水穿刺。中孕期三联(二联)血清学筛查对 21 三体综合征的检出率为 60%~80%<sup>[8]</sup>,无创 DNA 对 21 三体综合征诊断的灵敏度和特异度达 99%,且可检出部分嵌合体<sup>[9]</sup>。本例诊断提示做好孕期产前筛查和产前诊断工作非常重要。

### 【参考文献】

- [1] 余尚扬. 荧光原位杂交技术的研究进展和应用[J]. 中国现代药物应用 2011 5( 14): 129-131.
- [2] CHOOLANI M,HO SS,RAZVI K *et al.* FastFISH: technique for ultrarapid fluorescence in situ hybridization on uncultured amniocytes yielding results within 2 h of amniocentesis. [J]. Molecular Human Reproduction 2007 ,13( 6) : 355-359.
- [3] 罗纯. 26 例 21 三体综合征的细胞遗传学分析[J]. 现代预防医学 2015 42( 1) : 125-127.
- [4] AFSHAN A. Triple X syndrome[J]. Jpma the Journal of the Pakistan Medical Association 2012 62( 4) : 392-394.
- [5] OTTER M ,SCHRANDER-STUMPEL CT ,CURFS LM. Triple X syndrome: a review of the literature [J]. Eur J Hum Genet 2010 , 18: 265-271.
- [6] TTAGLIA NR ,HOWELL S ,SUTHERLAND A *et al.* A review of trisomy X ( 47 ,XXX) [J]. Orphanet Journal of Rare Diseases , 2010 5( 1) : 1-9.
- [7] 潘思塑 李伟. 47 ,XXX 综合征的研究进展[J]. 国际口腔科学杂志 2007 34( 2) : 77-80.
- [8] 袁善彬 靳卫 曹莹,等. 孕中期妇女血清学筛查 4512 例结果分析[J]. 北京医学 2017 39( 1) : 44-47.
- [9] CHUI RW ,LO YM. Noninvasive prenatal diagnosis empowered by high-throughput sequencing[J]. Prenat Diagn 2012 32( 4) : 401-406.