

[出生缺陷预防]

## 产前诊断中额外标记染色体的遗传学分析

郑慧玲, 杨雪, 郑琳, 唐黛丽, 黄智, 田甜, 李玉权

(贵阳市妇幼保健院优生遗传科, 贵州 贵阳 550003)

**[摘要]**目的 探讨产前诊断标本中额外标记染色体(SMC)的检出率、遗传物质及来源、妊娠结局等,为产前诊断工作中SMC的遗传咨询提供参考。**方法** 回顾性分析2015年1月至2022年6月于贵阳市妇幼保健院优生遗传科行产前诊断的13 640例标本,统计其中经细胞和分子遗传学检测出SMC病例的产前诊断指征及随访妊娠结局,分析SMC遗传来源及遗传学效应。**结果** 在13 640例产前诊断样本中,共检出16例SMC,总检出率为1.17‰,其中9例为嵌合体,占56.25%。对13例孕妇进一步行染色体微阵列分析,其中发现不同染色体片段的重复与缺失11例,结果未见异常2例;对11例行亲本验证,其中新发变异8例。成功随访15例妊娠结局,其中终止妊娠10例,孕27周早产后夭折1例,继续妊娠至生产4例,后期随访语言发育迟缓1例,运动发育迟缓1例,其余良好。**结论** SMC引起的临床后果差异很大,需要结合细胞和分子遗传学检测技术确定SMC的遗传物质及嵌合程度,以明确其致病性及可能引起的临床表型,为产前诊断提供准确有效地遗传咨询。

**[关键词]**标记染色体;染色体微阵列分析;产前诊断;遗传咨询

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.02.013

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)02-0089-06

### Genetic analysis of extra marker chromosomes in prenatal diagnosis

ZHENG Huiling, YANG Xue, ZHENG Lin,

TANG Daili, HUANG Zhi, TIAN Tian, LI Yuquan

(Department of Eugenics and Genetics, Guiyang Maternal and Child Health Hospital, Guizhou Guiyang 550003, China)

**[Abstract]** **Objective** The purpose of this study is to investigate the detection rate of supernumerary marker chromosomes (SMC) in prenatal diagnostic specimens, as well as their genetic material and origin, and the pregnancy outcome. The results will provide a reference for genetic counseling of SMC in prenatal diagnostic work. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 13 640 prenatal diagnostic specimens collected at the Department of Eugenics and Genetics, Guiyang Maternal and Child Health Hospital from January 2015 to June 2022. The prenatal diagnostic indications and follow-up pregnancy outcomes of SMC cases detected through cytogenetic and molecular genetic testing were statistically analyzed, along with the genetic origins and genetic effects of SMCs. **Results** Among the 13 640 prenatal diagnostic samples, 16 cases of SMCs were detected, with a total detection rate of 1.17‰. Among these, 9 cases (56.25%) were mosaics. Chromosomal microarray analysis (CMA) was performed on 13 pregnant women, revealing duplications and deletions of various chromosomal segments in 11 cases, while no abnormalities were found in 2 cases. Parental verification was conducted for 11 cases, identifying 8 cases as de novo mutations. Follow-up data on 15 pregnancy outcomes showed 10 cases of pregnancy termination, 1 case of preterm birth at 27 weeks with neonatal death, and 4 cases of continued pregnancies resulting in live births. Among the live births, delayed language development was observed in 1 case, delayed motor development in another, while the remaining cases showed favorable outcomes. **Conclusion** The clinical outcomes caused by SMCs vary greatly. It is necessary to utilize cytogenetic and molecular genetic testing techniques to determine the genetic material and mosaicism levels of SMCs, in order to clarify their pathogenicity and potential clinical phenotypes, providing accurate and effective genetic counseling for prenatal diagnosis.

**[Key words]** marker chromosome; chromosome microarray analysis; prenatal diagnosis; genetic counseling

额外标记染色体(supernumerary marker chromosome, SMC)是指在核型分析中能够辨认,但无法

明确其来源和组成特征的除正常染色体外出现的一种不明结构的染色体。SMC产生的临床表型的差异

[收稿日期]2024-05-29

[基金项目]贵阳市卫生健康局科学计划项目([2021]32);贵州省高层次人才计划(GCC[2022]019)

[作者简介]郑慧玲(1986—),女,副主任技师,硕士,主要从事产前诊断细胞遗传及分子遗传的研究。

很大,一般认为亲本 SMC 携带者表型正常,则胎儿 SMC 携带也无影响。SMC 在产前诊断中的新发突变检出率估计为 0.072%<sup>[1]</sup>。预测产前诊断的新发突变 SMC 的表型取决于其基因组含量、嵌合程度及单亲二体(uniparental disomy,UPD)等存在的影响。因此在产前诊断中,SMC 的存在对遗传咨询提出了挑战。但限制产前 SMC 研究的另一个原因是缺少对携带者长期的随访,因为有些患者在出生时表现正常,但不排除在成长过程中出现发育迟缓和智力缺陷的可能。近年来,新兴的分子遗传学技术,如染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)技术联合传统的细胞遗传学技术被应用于 SMC 的鉴定,可更加快速且准确地鉴定其遗传组成及基因含量。

本研究回顾性分析了 2015 年至 2022 年在贵阳市妇幼保健院优生遗传科就诊的 13 640 例产前诊断中检测到的 16 例 SMC 病例,分析其细胞和分子遗传学检测结果,总结其遗传来源及妊娠结局,以期更好地了解 SMC 的基因型-表型关系,为临床提供更加科学的产前诊断和遗传咨询。现报道如下。

## 1 研究资料与方法

### 1.1 资料来源

2015 年 1 月至 2022 年 6 月在贵阳市妇幼保健院遗传咨询门诊就诊,并接受了羊膜腔穿刺术的孕妇共 13 640 例;其中发现了 16 例 SMC 胎儿,为确定 SMC 的遗传物质及来源,13 例选择进一步行染色体微阵列芯片检测,并召回了 11 对夫妇行外周血染色体检查。

纳入标准:至少有以下一项产前诊断指征,高龄孕妇( $\geq 35$ 岁)、血清学筛查高风险、无创性产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)高风险、胎儿超声异常、不良妊娠史及孕早期不良接触史等。所有孕妇均有详细的病例资料并且术前检查合格,排除有穿刺禁忌证孕妇。

本研究获得贵阳市妇幼保健院医学伦理委员会批准(2021-10 号),所有孕妇及家属在检测前接受了遗传咨询及签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞遗传学检查(染色体核型检测)

抽取孕妇羊水及夫妇双方外周血,按本院实验

室常规操作进行细胞培养、制片、阅片等步骤,显带方式包括 G/C/N 显带。双线至少计数 20 个分裂相,分析 5 个核型,存在异常核型时增加计数量,根据国际人类细胞基因组学命名系统(International System for Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN)描述核型。

#### 1.2.2 分子遗传学检测(CMA 检测)

采用人类基因组 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA,使用 CytoScan™ 750K 芯片及试剂盒,参考美国 Affymetrix 公司提供的操作手册进行全基因扩增、标记及全基因组扫描等步骤,使用 ChAS 软件进行数据分析,以确定具有临床意义的拷贝数变异(copy number variation,CNV)。

#### 1.2.3 分子遗传学检测(母源鉴定)

采用短串联重复序列(short tandem repeat, STR)对羊水标本进行母血污染鉴定。

#### 1.2.4 资料收集及随访

所有病例均在术后 1 周、产后半年进行电话随访,异常病例如继续妊娠则进行长期跟踪随访。

### 1.3 统计学方法

所有数据均为计数资料,用百分率(%)或千分率(‰)表示。

## 2 结果

### 2.1 SMC 病例检测结果的分析

在 13 640 例产前诊断样本中共检测出 SMC 病例 16 例,总检出率为 1.17‰,其中嵌合核型 9 例(9/16,56.25%)(SMC 的嵌合比例在 7%~95%之间),3 例 SMC 伴有额外的染色体数目异常(2 例特纳综合征和 1 例 21 号染色体三体病例)。对 13 例进一步行 CMA,其中 11 例含有致病性 CNV,病例信息及检测结果见表 1。

### 2.2 产前诊断指征

在检出的 16 例 SMC 胎儿中,按指征数量分为单项指征组(10 例)、两项指征组(5 例)、三项指征组(1 例),按单一产前诊断指征研究,其中超声异常占 62.50%(10/16),NIPT 高风险占 31.25%(5/16),高龄孕妇占 25.00%(4/16),血清学筛查高风险占 12.50%(2/16),不良妊娠史占 12.50%(2/16),见表 1。

2.3 父母的验证及妊娠结局

为确定胎儿携带的 SMC 是家族遗传还是新发突变,共召回 11 例行父母来源验证,其中新发变异 8 例,来源于母亲 2 例,来源于父亲 1 例。

成功随访到 15 例妊娠结局,其中 10 例经遗传咨询后终止妊娠;1 例穿刺后 1 周流血,于孕 27 周早产

后夭折,外观未见异常;4 例继续妊娠至足月分娩,出生后跟踪随访 2 例自述未见异常,1 例随访至 2 岁时尚不能说话、注意力不集中、有自闭症倾向,近期随访已上小学,自述未见异常,另 1 例随访至 3 岁体检发现运动发育迟缓,并于后期随访时失访。具体信息见表 1。

表 1 16 例 SMC 胎儿的临床信息、检测结果、遗传来源及妊娠结局

Table 1 Clinical information, test results, genetic origin and pregnancy outcome of 16 fetuses with SMC

| 编号 | 孕妇年龄(岁) | 丈夫年龄(岁) | 产前诊断<br>指征                  | 既往妊娠 | 细胞遗传学-核型检测结果                           | 分子遗传学-CMA 检测结果                                                                                                | 遗传来源 | 随访          |
|----|---------|---------|-----------------------------|------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------|
| 1  | 26      | 29      | 胎儿羊水过多                      | G2P0 | 47,XN,+mar[75]/46,XN[25]               | 正常                                                                                                            | 未验证  | 足月活产        |
| 2  | 23      | 29      | 超声异常,第一胎唇裂                  | G3P0 | 47,XN,+mar mat                         | 正常                                                                                                            | 母源   | 孕 27 周早产后夭折 |
| 3  | 42      | 46      | 高龄,NIPT 示 9 号染色体数目增多        | G3P1 | 46,XN[93]/47,XN,+der(9)(p24p13)[9]     | arr[hg19]9p24.3p13.1(208456_38787479)x2-3                                                                     | 新发   | 足月活产        |
| 4  | 27      | 29      | 超声异常                        | G1P0 | 47,XN,+i(12)(p10)[85]/46,XN[15]        | arr[hg19]12p13.33p11.1(173787_34835641)x4                                                                     | 新发   | 终止妊娠        |
| 5  | 18      | 18      | 超声异常                        | G2P0 | 47,XN,+i(12)(p10)[89]/46,XN[11]        | arr[hg19]12p13.33p11.1(173787_34835641)x2-4                                                                   | 新发   | 终止妊娠        |
| 6  | 36      | 43      | 高龄,胎儿单脐动脉                   | G4P1 | 47,XN,+mar dn                          | arr[hg19]15q11.2q13.3(22770421-32439298)x4                                                                    | 新发   | 失访          |
| 7  | 30      | 30      | 唐筛 21 临界高危;NIPT18 三体高危      | G2P0 | 46,XN[87]/47,XN,+mar[13]               | arr[hg19]18p11.32p11.21(136227-15099116)x2-3                                                                  | 新发   | 终止妊娠        |
| 8  | 32      | 34      | 超声异常                        | G3P1 | 47,XN,+mar dn                          | arr[hg19]22q11.1q11.21(16888900-18644241)x4                                                                   | 新发   | 终止妊娠        |
| 9  | 28      | 30      | 超声异常                        |      | 46,XN[79]/47,XN,+mar[21]               | arr[hg19]13q31.3q34(92257775-115048005)x2-3                                                                   | 未验证  | 终止妊娠        |
| 10 | 38      | 40      | 高龄,不良孕产史,NIPT 示 22 号染色体数目增多 | G4P1 | 46,XN[91]/47,XN,+der(22)[9]            | arr[hg19]11q23.3q25(116723438-134868407)x2-3,22q11.11q11.21(17153988-20311763)x2-3                            | 未验证  | 终止妊娠        |
| 11 | 29      | 31      | NIPT 性染色体数目减少               | G2P1 | 45,X[5]/46,X,r(X)(p11.4q23)[95]        | arr[hg19]Xp22.33p11.4(168552_38157750)x1,Xp11.4q23(38385794_115125875)x1-2,Xq23q28(115252212_155233098)x1     | 新发   | 终止妊娠        |
| 12 | 29      | 28      | 超声异常                        | G1P0 | 46,X,+mar[55]/45,X[42]/47,X,+mar,+5[3] | arr[hg19]Xp22.33p11.22(168552_51128256)x1,Xp11.22q21.1(51137314_80696363)x1-2,Xq21.1q28(80721142_155233098)x1 | 未验证  | 终止妊娠        |
| 13 | 26      | 30      | 唐筛 21 三体高危;胎儿左心室强光斑         | G2P1 | 46,X,idic(Y)(q11.22)                   | arr[hg19](X)x1,Yp11.31q11.221(2650425-19556683)x2,Yq11.222q11.23(20618888-28799654)x0                         | 新发   | 足月活产,运动发育迟缓 |
| 14 | 40      | 43      | 高龄                          | G3P2 | 47,XN,+mar mat                         | 未做                                                                                                            | 母源   | 终止妊娠        |
| 15 | 23      | 24      | 胎儿鼻骨发育不良                    | G1P0 | 47,XN,+mar pat                         | 未做                                                                                                            | 父源   | 足月活产        |
| 16 | 26      | 30      | NIPT 21 三体高危                | G4P1 | 48,XN,+21,+mar                         | 未做                                                                                                            | 未验证  | 终止妊娠        |

3 讨论

SMC 所含遗传物质的不同导致其临床表型多变,70%的 SMC 携带者无异常表现,很多人可能未

进行检测并不知道 SMC 的存在,因此表型无异常的携带者比例也许更高,而 30%可能出现严重智力低下、多发畸形和生长受限等表现<sup>[2]</sup>。当 SMC 出现在产前病例中时,表明胎儿出生时可能会出现临床表

型,因此这对产前遗传咨询具有挑战性。在评估 SMC 携带胎儿预后时,首要步骤为评估 SMC 是新发突变还是从未受影响或受影响的父母遗传,其次是判定 SMC 染色体的起源,并估计其大小和基因含量。

### 3.1 SMC 的遗传物质及其相关的特异综合征

有研究发现,33.8%的 SMC 病例与已知的临床综合征相关,在来源不同的染色体和对应的综合征中,约 30%的 SMCs 来源于 15 号染色体,可导致 15q11-q13 重复综合征;约 11%与 i(12p)相关,可导致 Pallister-Killian 综合征(Pallister-Killian syndrome, PKS);约 10%为 der(22)综合征,又称 Emanuel 综合征(Emanuel syndrome, ES);约 7%为 22 号染色体的倒位重复引起猫眼综合征;约 6%出现于 i(18p)综合征<sup>[3]</sup>。含常染色质的 SMC 通常与异常表型相关,而仅含异染色质的 SMC 则倾向于与正常表型相关。因此,在产前诊断,尤其是在新发 SMC 的胎儿中,识别基因型与表型的相关性具有挑战性。常规染色体核型分析可以检测到细胞中是否存在多余的标记染色体,然而,所含的遗传物质并不能通过传统的细胞遗传学检测分辨,一旦检测到 SMC,进一步的分析可能需要通过分子遗传学方法来确定其具体的遗传变异类型和影响范围,由于 CMA 能够检测 CNV 和 UPD,目前在产前诊断中得到广泛应用<sup>[4]</sup>,尽管低比例嵌合、其他不平衡染色体重排的共存及 CMA 的探针分布会影响 SMC 起源和遗传含量的检测,但 CMA 可以揭示大多数 SMC 的起源和遗传物质,其被认为是一种强大的诊断工具,可帮助确定 SMCs 的起源<sup>[5]</sup>。

### 3.2 SMC 基因型与表型之间的关系

本研究显示,例 1~例 13 接受了 CMA 检测,其中例 1、例 2 的 CMA 结果正常,这些标记可能来源于 CMA 探针未覆盖的异染色质区域。例 1 因羊水过多(羊水最大垂直深度 86mm)行产前诊断,核型检测结果为嵌合体,父母核型正常,遗传咨询后选择继续妊娠,足月后剖宫产,其出生时体重 2 800g,新生儿评分正常,随访至 2 岁时家长自述尚不能讲话,有自闭症倾向,注意力不集中,随访至 7 岁时已上小学,学习正常,各项体检正常。例 2 因第一胎唇裂,本次超声提示结构异常(门静脉与左肝静脉瘘,脐静脉腹内段增宽,右心稍大,胎盘绒毛膜血管瘤可能)就诊,核型结果为 47, XN, +mar, 标记物来源于母亲,孕 23 周穿刺 1 周后阴道流血,其于 27 周早产后

夭亡,外观未见明显异常,无病理尸检结果。

本研究有多例具有镜像复制基因组区域的复发性 SMC(例 3~例 8),包括 i(9p)、i(12p)、idic(15)、i(18p)和 idic(22)等。

本研究例 3 因高龄、NIPT 提示 9 号染色体数目增多就诊,结合 CMA 结果显示胎儿羊水核型中标记物来源于 9 号染色体短臂,核型最终定为 i(9p)四体嵌合体,异常核型嵌合比例 9%。夫妇核型正常。i(9p)四体的表现和预后变化很大。症状的严重程度主要取决于重复区域的大小、嵌合比例和有无组织限制性嵌合。大多数患者表现出一定程度的智力障碍和发育迟缓、骨骼异常及面部畸形等<sup>[6]</sup>。尽管罕见,但也有 i(9p)四体嵌合体健康成年临床表型的病例报道<sup>[7]</sup>。例 3 胎儿因异常核型嵌合比例较低,临床咨询后父母选择了继续妊娠,后续产检随诊超声检查未见异常,生产后拒绝行外周血染色体检测,随访至 4 岁已上幼儿园,各项体检正常。因此,虽然 CMA 提示为致病性 CNVs,仍需要根据核型的具体情况给予正确的遗传咨询,避免不必要的终止妊娠。

本研究例 4 和例 5 的 CMA 提示 12 号染色体 12p13.33p11.1 区段发生了拷贝数重复,核型显示标记物均为嵌合 i(12)(p10),与 PKS 相关,在遗传咨询后终止妊娠。目前已知所有 PKS 的病例均为嵌合病例,此类携带者的临床表型包括颅面畸形、皮肤色素异常、肢体畸形、先天性心脏缺陷、先天性膈疝、肌张力减退、智力障碍和癫痫等<sup>[8]</sup>。有研究显示 PKS 产前超声常表现为羊水过多(50%)及短肢症(30%)等<sup>[9]</sup>。本研究显示,例 4 孕 18 周超声示双顶径 42mm,股骨长左侧约 19mm、右侧约 20mm,肱骨长 16mm,表现为胎儿股骨发育迟缓;例 5 孕 24 周超声提示羊水过多(最大深度 101mm),胃泡偏小(19×8mm),股骨长 33mm(<-4SD)等,与文献报道相符。Blyth 等<sup>[10]</sup>基于人群的数据提示 PKS 的风险随着父母年龄的增加而在统计学上显著增加。有研究显示,高龄父母与 PKS 之间存在关联<sup>[11]</sup>。然而,本研究中例 4 及例 5 的夫妇年龄均未到高龄,因此高龄与 PKS 的发生是否有关联尚未确定。

本研究中例 6 因高龄、胎儿 B 超示单脐动脉就诊,CMA 检测提示 15q11.2-q13.2 区域发生了四倍重复,其核型为纯合体,推测该 SMC 为 15 号染色体以长臂 q13 为断裂点的等臂双着丝粒染色体,将导致染色体 15q11-q13 重复综合征(OMIM # 608636)。

有研究显示,15q11.2-q13.2 微重复四倍体综合征的主要临床表型为智力低下、发育迟缓、肌张力低下、孤独症和癫痫等<sup>[12]</sup>。大多数 dic(15)(q12 或 q13)来自减数分裂时的两条同源染色体,并与妊娠期母体年龄增加有关。本研究例 6 的夫妇染色体正常,后续随访失访,妊娠结局不详。

本研究例 7 因血清学产前筛查提示 21 三体临界高危,NIPT 提示 18 三体高风险就诊,超声检查未见异常。CMA 检测发现 18 号染色体整个短臂发生嵌合性重复(嵌合比例约 20%),该区域嵌合性重复一般可导致 18p 三体嵌合体或 18p 四体嵌合体。结合核型该例标记物为 i(18p),诊断为 18p 四体嵌合体。18p 四体常表现为发育迟缓、智力低下、肌张力改变、独特面容,以及其他先天异常(OMIM # 614290)。经遗传咨询后孕妇及家属选择终止妊娠。

本研究例 8 因超声异常(心脏室间隔缺损,右锁骨下动脉迷走,卵圆孔位于正常下限)就诊,CMA 提示 22q11.1q11.21(16888900-18644241)×4,核型为 47,XN,+idic(22)(q11.21),父母核型正常,该区域重复与“猫眼综合征(cat-eye syndrome,CES)”相关,其临床表现主要包括眼部缺损、肛门闭锁、先天性心脏缺陷、颅面异常、骨骼缺陷以及临界至中度智力迟钝等(OMIM # 115470)。经遗传咨询后终止妊娠。

本研究例 9 超声表现为轴后多趾畸形,第五趾趾骨发育不全,CMA 检测结果为 13q31.3q34×2-3,核型提示 SMC 的嵌合比例为 21%。13q 三体的临床表型包括面部分裂、多指畸形、癫痫发作、眼睛异常、耳聋、血管瘤和心脏缺陷等。有研究显示,相较于其他染色体,13q 至少有 13q21、13q31、13q32 等 3 个反转断点,有着更高的生成新着丝粒的倾向<sup>[13]</sup>。结合核型及 CMA 检测结果,查阅文献报道<sup>[14]</sup>推测该标记物可能为产生了新着丝粒的 13q31.3q34 的倒位重复。胎儿双亲未验证遗传来源,遗传咨询后终止妊娠。

本研究例 10 产前诊断指征为 NIPT 提示 22 号染色体数目增多、高龄及不良孕产史。CMA 提示 11 号染色体 q23.3q25 和 22 号染色体 q11.11q11.21 区域重复,与“ES”相关,其是一种罕见的由多余的 22 号染色体衍生物——der(22)t(11;22)引起的染色体疾病,其临床表型为多种先天性畸形、颅面畸形、显著发育迟缓和智力低下(OMIM # 609029)。超过

99%的病例来源于亲本为 t(11;22)(q23;q11.2)的平衡易位无表型携带者<sup>[15]</sup>。本研究例 10 已生育一健康儿,经遗传咨询后双亲无继续生育意愿,拒绝行家系染色体检测并终止本次妊娠。

本研究有 3 例与性染色体异常相关的 SMC,如果 SMC 源于 X 或 Y,其形态可以是环形、反向重复或微小中心型,并且大部分与 45,X 细胞系以嵌合形式存在。例 11 及例 12 的 CMA 结果提示,其 SMC 的遗传物质来源于 X 染色体。病例 11 因 NIPT 提示性染色体数目减少就诊,CMA 检测提示 X 染色体 p11.4-q23 区域发生嵌合缺失,其余部分发生杂合缺失,结合 CMA 结果核型最终确定为 45,X[5]/46,X,r(X)(p11.4q23)[95],该 SMC 为环状部分 X 染色体。遗传咨询后终止妊娠。例 12 因超声异常(胎儿室间隔缺损,肺动脉交叉走行)就诊,核型为 45,X 及 46,X,+mar 的嵌合体,CMA 检测提示 X 染色体 p11.22-q21.1 区域发生嵌合缺失,其余部分发生杂合缺失,该 SMC 形态为 X 染色体微小中心型,此类 X 染色体异常临床症状通常表现为“Turner 综合征”;其表型包括身材矮小、第二性征发育不良,智力低下、软组织并指或面部异常,甚至无脑畸形、复杂的心脏畸形、胼胝体发育不全和脚趾并指等。遗传咨询后终止妊娠。例 13 因唐筛 21 三体高危、胎儿左心室强光斑就诊,CMA 检测结果为在 Yp11.31-q11.221 位置发生重复,片段大小约 16.9Mb,Yq11.222-q11.23 位置发生完全缺失,片段大小约 8.2Mb,核型为 46,X,idic(Y)(q11.22),idic(Y)的形成是由于精子发生过程中回文序列之间的同源交换出现异常。由于 Y 长臂区域发生缺失,其为精子生成关键区域 AZF(b+c),通常表现为精子生成障碍而导致无精子<sup>[16]</sup>。本研究例 13 父亲染色体正常,遗传咨询后双亲选择继续产检未见异常,已生产一男婴,随访至 2 岁时发现运动发育迟缓,后续随访失访。

本研究例 14 因高龄就诊,染色体核型分析结果为 47,XN,+mar,未做进一步检测。夫妻双方均健康,非近亲结婚,外周血染色体检查发现胎儿母亲为 47,XX,+mar,临床表型正常。对胎儿及母亲染色体进行 C/N 显带检测,显示其为一个着丝粒深染,短臂末端显示一个随体,推测多余的 SMC 为近端着丝粒的异染色质可能性较大。经遗传咨询后继续妊娠,但其后因个人原因终止妊娠。本研究例 15 因超声检查胎儿鼻骨发育不良就诊,核型结果为 47,XN,+mar,

未做进一步检测。夫妇双方均健康,非近亲结婚,外周血染色体检查发现胎儿父亲为 47,XY,+mar,临床表型正常。对胎儿及父亲染色体进行 C/N 显带检测,显示其为一个着丝粒深染,长短臂末端均有一个随体,推测多余的 SMC 为近端着丝粒的双随体小染色体。有研究显示,对于表型正常的、由双亲之一传递给子代的 SMC 并不增加子代表型异常的风险<sup>[17]</sup>。例 15 继续妊娠,目前已生下一健康儿,随访各项生长正常。

本研究例 16 因 NIPT 21 三体高危就诊,核型为 48,XN,+21,+mar,未做进一步检测,遗传咨询后该夫妇拒绝做父母验证并终止妊娠。

### 3.3 小结

总之,产前诊断中的 SMC 检测分析和遗传咨询是一项复杂的工作,并具有挑战性。SMC 携带者的表型效应受其来源、嵌合体、其他染色体失衡、单亲二体,以及是否含有重要功能基因等多方面的影响,甚至一些 SMC 可能对个体完全没有影响,很难准确预测基因型—表型的相关性。在本研究中,贵阳地区产前诊断 SMC 胎儿的总检出率约为 1.17%,其中 56.25% 为嵌合核型,超声异常是其发生的主要产前诊断指征,CMA 被用于找出标记物的来源和遗传含量,以评估 SMC 携带者的风险。针对 SMC 的诊断和咨询需要由专业的遗传学专家或医生进行全面的评估和解读,并结合个人及家族病史,以提供准确的产前诊断和咨询建议。

### [参考文献]

- [1] Malvestiti F, De Toffol S, Grimi B, et al. De novo small supernumerary marker chromosomes detected on 143,000 consecutive prenatal diagnoses: chromosomal distribution, frequencies, and characterization combining molecular cytogenetics approaches[J]. *Prenat Diagn*, 2014, 34(5):460-468.
- [2] Karamysheva T V, Gayner T A, Zakirova E G, et al. New sight on assessment of clinical value of human supernumerary marker chromosomes[J]. *Russ J Genet*, 2020, 56(5):530-539.
- [3] Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2004, 107(1-2):55-67.
- [4] 李敏, 张庆娥, 董晶晶, 等. 染色体微阵列分析在产前诊断中的应用价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(5):96-101.
- [5] Marle N, Martinet D, Aboura A, et al. Molecular characterization of 39 de novo sSMC: contribution to prognosis and genetic counselling, a prospective study[J]. *Clin Genet*, 2014, 85(3):233-244.
- [6] El Khattabi L, Jaillard S, Andrieux J, et al. Clinical and molecular delineation of tetrasomy 9p syndrome: report of 12 new cases and literature review[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167(6):1252-1261.
- [7] Bellil H, Herve B, Herzog E, et al. A high level of tetrasomy 9p mosaicism but no clinical manifestations other than moderate oligozoospermia with chromosomally balanced sperm: a case report[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(3):573-577.
- [8] Izumi K, Krantz I D. Pallister-Killian syndrome[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2014, 166C(4):406-413.
- [9] Salzano E, Raible S E, Kaur M, et al. Prenatal profile of Pallister-Killian syndrome: retrospective analysis of 114 pregnancies, literature review and approach to prenatal diagnosis[J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(12):2575-2586.
- [10] Blyth M, Maloney V, Beal S, et al. Pallister-Killian syndrome: a study of 22 British patients[J]. *J Med Genet*, 2015, 52(7):454-464.
- [11] Wu X, Xie X, Su L, et al. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome and literature review[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18):8929-8935.
- [12] 李小燕, 陈倩, 谢华, 等. 15q11.2-13.2 微重复四倍体综合征 1 例并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, (4):292-296.
- [13] Warburton P E, Dolled M, Mahmood R, et al. Molecular cytogenetic analysis of eight inversion duplications of human chromosome 13q that each contain a neocentromere[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(6):1794-1806.
- [14] Haddad V, Aboura A, Tosca L, et al. Tetrasomy 13q31.1qter due to an inverted duplicated neocentric marker chromosome in a fetus with multiple malformations[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(4):894-900.
- [15] Chen H. Emanuel syndrome [J]. *Atlas Genet Diagn Couns*, 2017:937-941.
- [16] Van Cauwenberghe J, Beckers S, Coremans P. Nonmosaic isodicentric y chromosome: a rare cause of azoospermia—from genetics to clinical practice[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2020:8828740.
- [17] Liehr T, Ewers E, Kosyakova N, et al. Handling small supernumerary marker chromosomes in prenatal diagnostics[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2009, 9(4):317-324.

[专业责任编辑:陈倩]

[中文编辑:王懿;英文编辑:方柳]