

[文章编号] 1671-587X(2024)01-0260-05

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240132

嵌合型Y染色体等臂双着丝粒致胎儿主动脉狭窄 1例报告及文献复习

全宇璐^{1,2}, 张萍萍², 罗艳², 霍竞², 余小平², 孙艳美², 李亚丽²

(1. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000; 2. 河北省人民医院生殖遗传科, 河北 石家庄 050051)

[摘要] **目的:** 通过对先天性主动脉狭窄(AS)胎儿产前诊断结果进行遗传学分析, 明确其可能的致病原因。**方法:** 1例孕25周孕妇, 因“胎儿AS”行羊膜腔穿刺术采集羊水, 行染色体G显带核型分析联合单核苷酸多态性微阵列(SNP-array)检测。同时采集胎儿父母外周血, 行染色体核型分析。**结果:** 胎儿核型分析, 为嵌合型Y染色体等臂双着丝粒; SNP-array分析, 胎儿染色体Yp11.31q11.21区段存在11.2 Mb片段的重复, 同时Yq11.21q11.23区段存在14.8 Mb片段的缺失。胎儿父母均为正常核型, 考虑其为新发变异。经充分遗传咨询后, 孕妇及家属选择回当地引产。**结论:** 嵌合型Y染色体等臂双着丝粒的染色体核型可能是男性胎儿表型为AS的原因, 羊水细胞染色体核型分析联合SNP-array检测有助于该病的早期诊断。

[关键词] 胎儿; 先天性心脏病; 主动脉狭窄; 产前诊断; 嵌合型Y染色体等臂双着丝粒

[中图分类号] R714.53 **[文献标志码]** B

Aortic stenosis of fetus caused by chimeric Y-chromosome isobaric double-adherent granules: A case report and literature review

QUAN Yulu^{1,2}, ZHANG Pingping², LUO Yan², HUO Jing², YU Xiaoping², SUN Yanmei², LI Yali²

(1. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2. Department of Reproductive and Genetics, People's Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT Objective: To confirm the potential etiological factors of congenital aortic stenosis (AS) by genetic analysis on prenatal diagnostic results of the fetus with AS. **Methods:** Amniocentesis for chromosomal G-band karyotyping combined with single nucleotide polymorphism array (SNP-array) analysis was conducted on the amniotic fluid collected from a 25-week pregnant woman diagnosed as “fetus AS”; chromosome karyotyping was also performed on the peripheral blood of the fetal parents. **Results:** The fetal karyotype analysis showed a chimeric Y-chromosome isobaric double-adherent granules. The SNP-array analysis results revealed a 11.2 Mb duplication in the Yp11.31q11.21 region and a 14.8 Mb deletion in the Yq11.21q11.23 region. Both the parents presented a normal karyotype, suggesting it was a newfound mutation. After extensive genetic counseling, the pregnant woman and her family chose to

[收稿日期] 2022-10-18

[基金项目] 河北省科技厅项目(22377792D)

[作者简介] 全宇璐(1994-), 女, 河北省张家口市人, 住院医师, 医学硕士, 主要从事生殖遗传学方面的研究。

[通信作者] 李亚丽, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师(E-mail: ly18703@sina.com);

孙艳美, 教授, 副主任医师, 硕士研究生导师(E-mail: lsunyanmei1986@163.com)

terminate the pregnancy locally. **Conclusion:** The chromosomal karyotype of the chimeric Y-chromosome isobaric double-adherent granules may be a contributing factor to the AS phenotype in the male fetus. The combined use of chromosomal karyotyping and SNP-array analysis on the amniotic cells is instrumental in the early diagnosis of the disease.

KEYWORDS Fetus; Congenital heart disease; Aortic stenosis; Prenatal diagnosis; Chimeric Y-chromosome isobaric double-adherent granules

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是最常见于婴儿或新生儿期的心脏和大血管畸形性疾病, 包括心脏壁、瓣膜和血管畸形。活产婴儿中存在CHD的比例为5%~8%^[1]。主动脉狭窄 (aortic stenosis, AS) 是指主动脉的狭窄性病变, 占有CHD的7%~14%^[2], 但目前该病产前超声明确诊断极为困难, 且其发病机制复杂, 导致大部分AS的病因仍不明确, 限制了CHD临床治疗的开展。全球共报道193例嵌合型Y染色体等臂双着丝粒, 其中男性141例, 女性52例, 个体之间临床表型差异较大^[3-4], 但嵌合型Y染色体等臂双着丝粒表现为胎儿AS国内外尚未见报道。本文作者主要对1例产前诊断为AS的男性胎儿进行遗传学分析, 并探讨嵌合型Y染色体等臂双着丝粒引起AS的机制, 旨在为临床AS的诊断和产前诊断提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料 孕妇, 29岁, 孕1产0。孕25周查超声心动图提示: 胎儿主动脉弓内径小, 走行迂曲, 峡部呈支架样改变 (考虑AS)。于外院在超声引导下羊水穿刺, 采集羊水行染色体核型分析联合单核苷酸多态性微阵列 (single nucleotide polymorphism array, SNP-array) 检测。胎儿染色体核型: 45, X [6] /46, X, idic (Y) (q11.2) [116]。同时行胎儿父母染色体核型分析, 结果均未见异常。SNP-array检测结果显示: arr [hg19] Yp11.31q11.21 (2, 650, 425-13, 871, 751) x2, Yq11.21q11.23 (13, 905, 422-28, 799, 654) x0 (图1和2)。建议引产。孕妇为进一步行遗传咨询于2021年4月就诊于河北省人民医院。

1.2 遗传咨询和妊娠结局 本次妊娠系自然受孕, 孕早期无放射线和毒物等不良接触史, 无阴道出血及保胎史。孕期胎儿颈项透明层厚度 (nuchal translucency, NT) 和甲功五项均未见异常。无产前筛查提示低风险。孕期糖耐量筛查未见异常。既往病史: 孕妇既往体健, 无其他慢性病及传染病

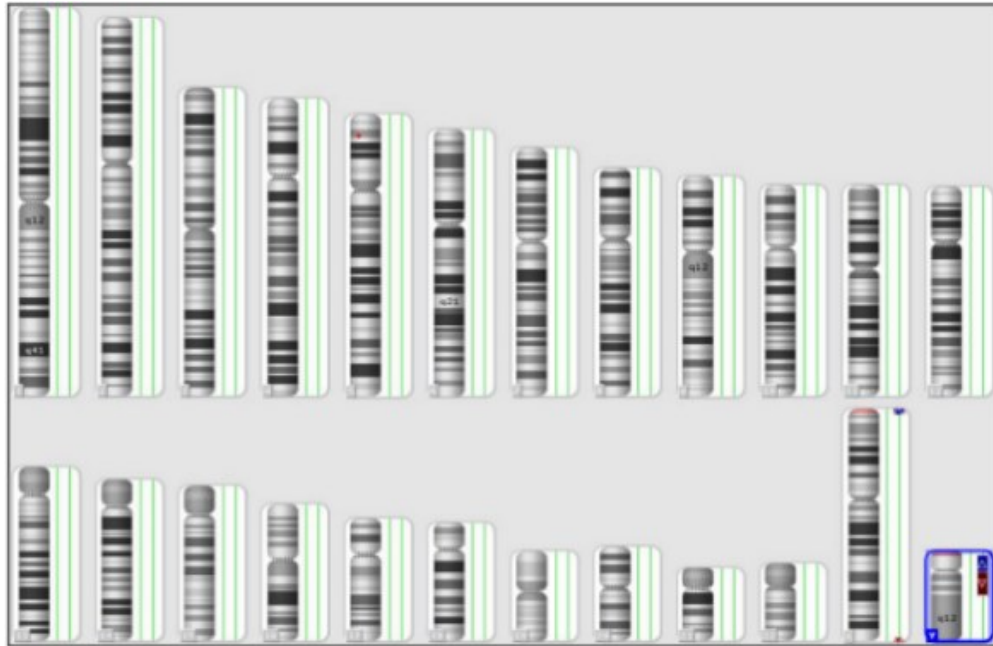
史。夫妇双方非近亲结婚。家族史: 父母体健, 家族成员无遗传病史。孕25周胎儿超声心动图提示胎儿AS, 胎儿染色体核型: 45, X [6] /46, X, idic (Y) (q11.2) [116], 考虑Y染色体等臂双着丝粒, 存在短臂重复长臂缺失, 并发45, X/46, X, idic (Y) 嵌合。SNP-array检测结果显示: 男性胎儿, Y染色体存在2种异常片段。①Yp11.31q11.21区段存在11.2 Mb片段的重复, 该片段除包含Y染色体着丝粒异染色质区域外, 还包括Y染色体短臂全部片段和Yq11.1q11.21部分片段; 内含Y染色体性别决定区基因 (sex-determining region of Y, SRY) (480 000) 等9个在线人类孟德尔遗传 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) 基因。②Yq11.21q11.23区段存在14.8 Mb片段的缺失, 内含泛素特异肽酶9, Y连锁基因 (ubiquitin specific peptidase 9, Y-linked, USP9Y) (400005)、染色体结构域蛋白Y基因1 (chromodomain Y-linked 1, CDY1) (400016)、无精症缺失基因3 (deleted in azoospermia 3, DAZ3) (400027) 和无精症缺失基因2 (deleted in azoospermia 2, DAZ2) (400026) 等30个OMIM基因, 位于Y染色体无精子症因子 (azoospermia factor, AZF) a、b和c区段。

结合胎儿病史、超声和基因检测结果, 考虑该胎儿为嵌合型Y染色体等臂双着丝粒。经充分遗传咨询后, 孕妇及家属综合考虑经济条件等因素, 选择回当地引产, 引产胎儿为一男性胎儿, 表型正常, 孕妇和家属拒绝尸检。

2 讨论

该例胎儿染色体核型为嵌合型Y染色体等臂双着丝粒, 涉及短臂的Y染色体结构异常: 45, X [6] /46, X, idic (Y) (q11.2) [116], 以胎儿AS为表型的等臂双着丝粒Y染色体临床中较少见。

等臂双着丝粒Y染色体是最常见的Y染色体异常之一, 个体常表现为嵌合型, 约95%患者合并45, X细胞系^[5]。等臂双着丝粒Y染色体由一个



Parachromosomal graphics: blue represented duplication; red represented deletion; purple represented deletion of heterozygosity.

图1 AS胎儿全染色体组模拟核型

Fig. 1 Whole chromosome simulated karyotype of AS fetus

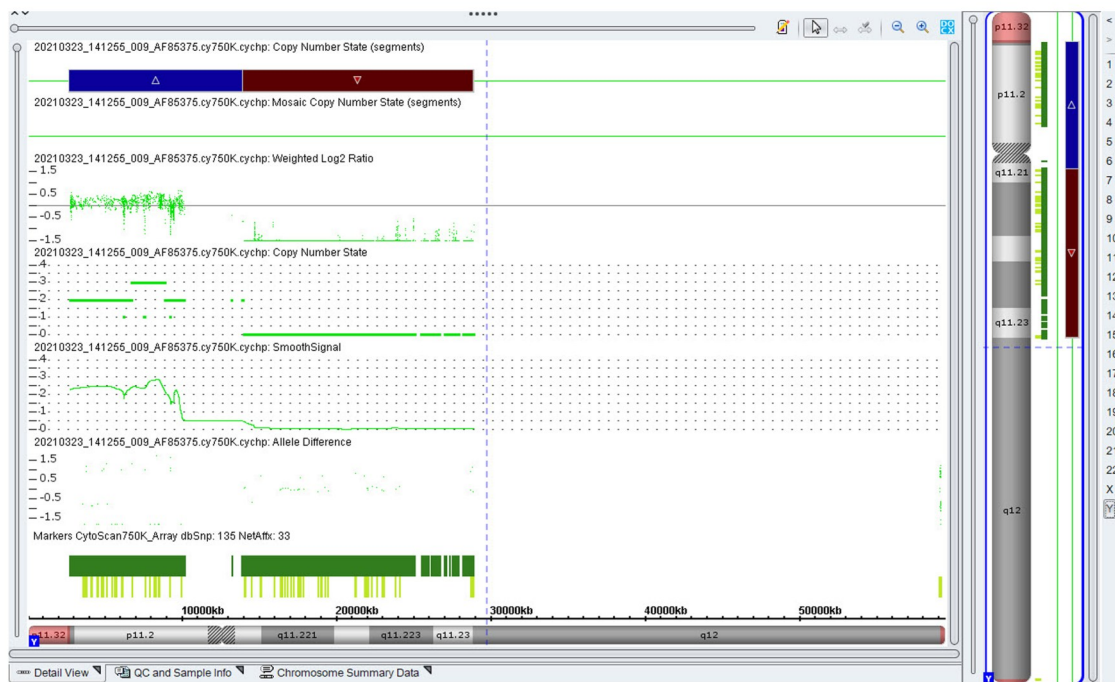


图2 AS胎儿Y染色体重复/缺失图

Fig. 2 Duplication/deletion diagram of Y chromosome of AS fetus

Y染色单体的一次断裂形成，随后姐妹染色单体断裂末端融合，且在精子体形成前的配子体发生过程中无着丝粒片段的丢失。该重排通常较不稳定，因此通常有一个额外的45，X细胞系出现^[6]。其临床

表现具有高度的异质性，研究^[7-8]表明：45，X细胞系的比例影响嵌合型Y染色体等臂双着丝粒个体的表型，包括男性不育、尿道下裂、生殖器模糊、Turner综合征和性逆转等。在5%~12%Turner综

合征患者中存在细胞系嵌合现象, 而Y染色体等臂双着丝粒是嵌合型Turner中常见的Y染色体异常^[9]。Turner综合征患者具体表型包括身材矮小、性腺发育不全、特殊面容和CHD等, 且其罹患心血管疾病的风险较高, 尤其表现在瓣膜和主动脉异常(缩窄、扩张及夹层)方面^[10]。主要是由于位于X染色体短臂上的组织基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 1基因具有半合子性, TIMP1基因转录产物是一种主动脉基质金属蛋白酶的抑制剂。TIMP3编码另一个TIMP可以避免其失活。TIMP1与位于22号染色体上的TIMP3基因协同作用可以降低主动脉疾病的敏感性。而Turner综合征患者缺失完整的第二条性染色体, TIMP1减少使个体对TIMP3表达敏感性降低, 主动脉病变易感性增加^[11]。该例胎儿的嵌合型Y染色体等臂双着丝粒与Turner综合征的相似点在于二者均存在缺失完整第二条性染色体的45, X细胞群, 从而导致TIMP1基因缺乏, 致使胎儿超声表现为AS。

SNP-array细化了该等臂双着丝粒Y染色体的结构和基因组成。精确定位Y染色体长臂Yp11.2近端断点, 以确认2个SRY基因拷贝的存在, 并为整个Yp和Yq序列在Yq11.2之前Yp11.31q11.21区段存在11.2 Mb片段的重复提供证据。SRY是Y染色体短臂上的一个转录因子, 是决定睾丸是否发育的关键开关。SRY基因突变或缺失与性反转畸形有关。SRY的突变可导致XY个体发展为女性表型; 具有45, X核型且将SRY插入常染色体的患者具有男性表型^[12]。男性Turner综合征全球报道不足30例, 对该病例包含SRY基因片段重复和嵌合现象的比例评估结果显示: 46, X, idic(Y)(q11.2)细胞系占优势, 均为该嵌合核型胎儿最终表现为男性Turner综合征的原因。

除此之外, 该例胎儿在Yq11.21q11.23区段存在14.8 Mb片段的缺失, 内含USP9Y、CDY1、DAZ3和DAZ2等30个基因, 均位于AZFa、b和c区段。AZFa、AZFb和AZFc被定义为Y染色体上的3个无精子症区域^[13]。正常的Y染色体包含所有的AZF区域, 且大部分AZF区域基因在睾丸中特异性表达, 是男性生育能力中的候选角色。其他区段特征的转录体也在男性生育能力中发挥作用, 但Y染色体序列变异的机制仍不明确^[14]。研究^[15]证实: 位于AZFa区域的单拷贝基因USP9Y和

DEAD盒解旋酶3 Y连锁(DEAD-box helicase 3, Y-linked, DDX3Y)的致病变异会导致Y染色体不育。USP9Y基因的缺失主要与轻度低精子导致的生育能力下降有关^[16]。

通过对胎儿核型和SNP-array结果及表型的相关性分析, 考虑该胎儿染色体不仅存在数目异常, 而且存在复杂的结构异常。其临床表现不仅可以表现为AS, 在今后的生长发育过程中不排除性反转畸形、无精、少精、不育症和身材矮小等可能。由于孕妇及家属的染色体核型结果正常, 考虑胎儿为新发变异, 再发风险低。在临床上针对AS的诊疗主要取决于心血管畸形的严重程度, 且该畸形越早被发现, 预后就越差^[17]。经充分遗传咨询后, 孕妇及家属综合考虑经济条件和预后选择引产。AS胎儿并发染色体异常风险升高, 基于该病不规则遗传的特点且生存质量较低, 对异常胎儿及时行产前诊断尤为重要。

本文报道的1例罕见男性AS的嵌合型Y染色体等臂双着丝粒胎儿, 经染色体核型分析及SNP-array检测结果表明: 45, X细胞系及Y染色体上的微缺失和微重复可能是胎儿表型的原因。本研究结果进一步扩展了嵌合型Y染色体等臂双着丝粒的表型谱和AS的变异谱, 有助于提高临床对于该病的认识。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

全宇璐参与论文框架设计和论文撰写, 张萍萍参与基因检测结果分析, 罗艳、霍竟和余小平参与数据收集, 孙艳美和李亚丽参与写作思路拟定和论文修改。

[参考文献]

- [1] VAN DER LINDE D, KONINGS E E, SLAGER M A, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(21): 2241-2247.
- [2] BUYENS A, GYSELAERS W, COUMANS A, et al. Difficult prenatal diagnosis: fetal coarctation[J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2012, 4(4): 230-236.
- [3] HE Y Q, GUO L, ZHENG L P, et al. Clinical and molecular cytogenetic findings and pregnancy outcomes of fetuses with isochromosome Y[J]. *Mol Cytogenet*, 2022, 15(1): 32.
- [4] LANGE, SKALETSKY H, VAN DAALEN S K, et al.

- Isodicentric Y chromosomes and sex disorders as byproducts of homologous recombination that maintains palindromes[J]. *Cell*, 2009, 138(5): 855-869.
- [5] WILSON R D, CHITAYAT D, MCGILLIVRAY B C. Fetal ultrasound abnormalities: correlation with fetal karyotype, autopsy findings, and postnatal outcome: five-year prospective study[J]. *Am J Med Genet*, 1992, 44(5): 586-590.
- [6] VAN NISSELROOIJ A E L, JANSEN F A R, VAN GELOVEN N, et al. Impact of extracardiac pathology on head growth in fetuses with congenital heart defect [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 55(2): 217-225.
- [7] ALVAREZ-NAVA F, SOTO M, MARTÍNEZ M C, et al. FISH and PCR analyses in three patients with 45, X/46, X, idic(Y) karyotype: clinical and pathologic spectrum[J]. *Ann Genet*, 2003, 46(4): 443-448.
- [8] MIYADO M, MUROYA K, KATSUMI M, et al. Somaticly acquired isodicentric Y and mosaic loss of chromosome Y in a boy with hypospadias[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2018, 154(3): 122-125.
- [9] BISPO A V, BURÉGIO-FROTA P, OLIVEIRA DOS SANTOS L, et al. Y chromosome in Turner syndrome: detection of hidden mosaicism and the report of a rare X;Y translocation case[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2014, 26(8): 1176-1182.
- [10] GRAVHOLT C H, ANDERSEN N H, CONWAY G S, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(3): G1-G70.
- [11] CORBITT H, MORRIS S A, GRAVHOLT C H, et al. TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(10): e1007692.
- [12] GARCIA-ALONSO L, LORENZI V, MAZZEO C I, et al. Single-cell roadmap of human gonadal development[J]. *Nature*, 2022, 607(7919): 540-547.
- [13] ARCHANA S, VIJAYALAKSHMI J, USHA RANI G, et al. The comparison of Y chromosome microdeletion incidence in blood DNA and sperm cell DNA [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(2): 1203-1208.
- [14] COLACO S, MODI D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 14.
- [15] CANNARELLA R, BERTELLI M, CONDORELLI R A, et al. Analysis of 29 targeted genes for non-obstructive azoospermia: the relationship between genetic testing and testicular histology [J]. *World J Mens Health*, 2023, 41(2): 422-433.
- [16] LUDDI A, MARGOLICCI M, GAMBERA L, et al. Spermatogenesis in a man with complete deletion of USP9Y[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(9): 881-885.
- [17] CORROENNE R, MALEKZADEH-MILANI S G, BONNET D, et al. Fetal aortic valvuloplasty in critical aortic stenosis: indication, technique and postnatal outcomes[J]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2022, 50(7/8): 553-558.