

9 号染色体部分三体患儿的表型与细胞、分子遗传学分析及文献复习

张小琼, 潘梅

(南京医科大学附属南京儿童医院儿科研究所, 江苏南京 210008)

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.07.087

文献标识码: C

文章编号: 1673-4130(2013)07-0908-02

自 1970 年 Rethoré 等^[1]首先用显带技术识别证实了 9p 三体核型, 至今已报道的 9p 三体或 9p 部分三体综合征约 150 例左右, 临床特征为生长和智力障碍, 耳廓畸形, 眼距过宽, 眼球深陷, 球状鼻, 嘴角过低, 手、脚趾发育异常等。本文报道 1 例 9p 部分三体患儿, 并结合临床进行讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料 女, 3 岁, 因智力低下就诊, 患儿系第一胎足月剖宫产, 出生时体质量 3.9 kg, 身长 50 cm 出生时评分 10 分, 母孕期正常, 无用药情况。出生时母 28 岁, 父 27 岁。患儿 2 岁会走路, 现只会发单音字, 家庭成员无类似病史, 父母非近亲婚配。查体: 身高 98.5 cm, 体质量 16.5 kg, 左眼上眼睑下垂, 左耳重度耳聋(90 dBNHL), 耳大, 耳廓发育畸形, 口角下斜, 双手通贯手。脑 CT 示双侧侧脑室增宽, 形态失常, 第三、四脑室稍大, 基底区脑池增宽, 半卵圆中心脑白质形态窄薄。诊断: 脑发育障碍。X 线示耻骨发育不良。X 线示双足跟, 距骨中线延长线未通过第四及第一跖骨, 跟距角大。左脚第二跖骨长, 双足拇指外翻。左足外翻明显。双手第 5 指小指内屈弯, 第 2 及 5 指第二, 第三节指骨短。右手大于左手。智测 CDCC:mD2<50 相当于 17.8 月水平。PD2<50 相当于 24.9 月水平。见图 1(见国际检验医学杂志网站主页“论文附件”)。

1.2 方法

1.2.1 细胞遗传学检查 取患儿及其父母外周血, 按常规方法进行淋巴细胞培养及染色体制备, 并进行 G 显带分析。

1.2.2 M-FISH 技术。按试剂说明书进行 M-FISH 检测, 整个杂交及分析过程均在暗室中进行。

1.2.3 染色体涂染生物素标记的正常人整条 9 号染色体涂染探针,取出 -20℃ 保存的染色体悬液滴片, 65℃ 烤片 1 h, 100% 乙醇脱水 5 min, 室温干燥。再于 70% 甲酰胺、2×SSC 中 65℃ 变性 1 min 30 s 至 2 min 后, 迅速置于 -20℃ 70% 冷乙醇中 5 min, 经系列乙醇脱水, 气干待用。探针 50~100 ng 与含有 50% 甲酰胺、10% 葡聚糖硫酸酯、Cot-1dNA 的杂交液混合, 65℃ 变性 10 min, 转入 37℃ 重退火 30 min 后, 滴在玻片上, 封片后置湿盒内, 42℃ 杂交过夜。杂交后移去盖片, 于 45℃ 水浴中将玻片依次置于 50% 甲酰胺、2×SSC, 2×SSC, 0.1×SSC, 4×T 中漂洗。然后滴加 1:500 稀释的亲素-Cy3, 37℃ 孵育 30 min, 4×T 洗涤后, DAPI 复染, 抗淬灭甘油封片, 荧光显微镜下观察。

2 结果

细胞遗传学 G 显带分析显示, 患儿核型为 47, XX, +mar, 无嵌合现象。即每个分裂象均有一条大小相当于 E 组染色体的一个 mar, 为探明这个 mar 的来源, 进行了 M-FISH 检测, 结果显示这个 mar 来自 9 号染色体, 随后, 又采用 9 号染色体涂染探针进行染色体涂染, 结果显示三条 9 号染色体被均匀涂染

成红色, 其余染色体未见杂交信号, 排除了存在染色体易位或插入的可能性, 最终核型为 47, XX, +del(9)(q21)。患儿父母均为正常核型, 分别为 46, XY 和 46, XX。提示额外的 mar 是新发生的。

3 讨论

自发现 9 号染色体部分三体以来, 不断有新病例发现和报道^[2-7], 使得人们对该疾病有了进一步的认识, Wilson 等^[8]研究发现 9p 三体临床严重程度与 9 号染色体短臂的重复长度成正相关。9p 三体综合征除生长智力障碍外, 其他发育异常尚有眼距过宽, 耳位异常, 嘴角过低, 明显球状鼻, 指, 趾骨发育不全和手指屈褶异常等。综上所述, 虽然各病例报道的 9 号染色体部分三体发生异常的部位不同, 临床表现轻重虽有差异, 但大致相似。报道的该例患儿 9 号染色体长臂重复片段为 9q21→qter。该患儿表型较轻, 主要表现为左眼眼睑下垂, 左耳听力障碍, 智力发育落后, 语言发育和早期行走迟缓, 以及手、足部畸形等, 而没有其他内脏畸形。随着年龄的增长, 上述表型均有明显改善。本例患儿染色体缺失发生在 9q21, 语言发育迟缓, 3 岁只会发单音字。2 岁会走路, 且左耳听力障碍, 左眼睑下垂, 似乎左侧出现的问题要多于右侧。临床尚未见报道。大多数 9p 部分三体患儿的父母之一是 9 号染色体与其他染色体易位携带者, 少数病例是非家族性异常。在对患儿进行染色体分析时发现所有分裂相均显示 47, XX, +del(9)(pter→q21:) 这一异常, 其父母染色体核型均正常, 且未找到任何可能导致此异常的诱发因素, 提示其可能为新的突变, 对其发病机制及该患儿多为左侧发育畸形的解释还有待进一步研究^[9-11]。

参考文献

- [1] Rethoré MO, Larget-Piet L, Abonyi D, et al. 4 cases of trisomy for the short arm of chromosome 9. Individualization of a new morbid entity [J]. *Ann Genet*, 1970, 13(4): 217-232.
- [2] Cazorla Calleja MR, Verdú A, Félix V. Dandy-Walker malformation in an infant with tetrasomy 9p[J]. *Brain Dev*, 2003, 25(3): 220-223.
- [3] Carter MT, Jacob FD, Sinclair-Bourque E, et al. Trisomy 9p and Prader-Willi syndromes in an infant resulting from a de-novo unbalanced t(9;15) translocation[J]. *Clin Dysmorphol*, 2009, 18(2): 103-106.
- [4] Woo KS, Kim KE, Kwon EY, et al. A case of partial trisomy 9pter→q13 due to paternal balanced translocation t(9;21)(q13; q21) [J]. *Korean J Lab Med*, 2008, 28(2): 155-159.
- [5] Chen CP, Lin SP, Lee CC, et al. Partial trisomy 1p (1p36.22→pter) and partial monosomy 9p (9p22.2→pter) associated with achalasia, flexion deformity of the fingers and epilepsy in a girl [J]. *Genet Couns*, 2006, 17(3): 301-306.

- [6] Schnater JM, Schouten-van Meeteren AY, Heins YM, et al. Hepatoblastoma in a patient with a partial trisomy 9p syndrome: a case report[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2005, 156(1): 77-79.
- [7] Chen CP, Chen CP, Shih JC. Association of partial trisomy 9p and the Dandy-Walker malformation[J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 132A(1): 111-112.
- [8] Wilson GN, Raj A, Baker D. The phenotypic and cytogenetic spectrum of partial trisomy 9[J]. *Am J Med Genet*, 1985, 20(2): 277-282.

- [9] 德格劳奇, 多利欧, 杨国范, 等. 人类染色体临床图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 53-58.
- [10] Lewandowski RC Jr, Yunis JJ, Lehrke R, et al. Trisomy for the distal half of the short arm of chromosome 9. A variant of the trisomy 9p syndrome[J]. *Am J Dis Child*, 1976, 130(6): 663-667.
- [11] 高雷峰, 陈咏健, 杨丽萍. 9 号染色体臂间倒位的遗传效应分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2004, 12(5): 66-68.

(收稿日期: 2012-10-23)

• 个案与短篇 •

33 例马尔尼菲青霉菌病血常规以及血液培养生长特征分析

吴开进, 刘运端

(广西壮族自治区玉林市红十字会医院检验科, 广西玉林 537000)

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.07.088

文献标识码: C

文章编号: 1673-4130(2013)07-0909-01

马尔尼菲青霉(PM)是青霉菌属中唯一一种双相型真菌, 主要侵犯单核巨噬细胞系统。马尔尼菲青霉病(PSM)是由 PM 引起的一种真菌感染性疾病, 多见于艾滋病以及免疫力极其低下的患者。本文对 PSM 患者的血常规检查结果以及 PM 在 Bacter/Alert 3D 培养系统中生长特征进行总结, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 33 例 PSM 患者, 经血液培养 PM 阳性(同一患者多瓶阳性仅计第 1 次), 分布于感染科(肝病科)30 例、血液科 2 例、肾内科 1 例, 其中 32 例 HIV 抗体阳性(广西壮族自治区疾控中心 AIDS 确认实验室确认), 1 例 HIV 抗体阴性, 男 27 例, 女 6 例; 年龄 27~74 岁, 平均 52 岁。

1.2 仪器与试剂 血常规检测仪器为希斯美森 Sysmex XT-4000i 全自动血球分析仪及其配套试剂; 血培养仪为法国梅里埃公司的 BacT/Alert 3D 全自动培养仪及其配套培养瓶。

1.3 方法

1.3.1 血常规 取住院第一次结果作为统计源, 统计白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLC)、淋巴细胞绝对值(LYMP)共 4 项。

1.3.2 血培养 阳性报警时间从 Bacter/Alert 3D 培养系统菜单扩展功能项进入观察曲线状态, 记录报警时间, 取出阳性瓶后观察记录颜色感应器变化情况, 转种后继续静置观察培养瓶内上清液细菌生长情况。

2 结果

2.1 PSM 患者中 32 例患者 HIV 抗体阳性, 1 例 HIV 抗体阴性(确诊为系统性红斑狼疮)。

2.2 血常规 WBC 平均值为 $4.7 \times 10^9/L$, WBC $> 10 \times 10^9/L$ 者 1 例(3.0%), WBC $< 4.0 \times 10^9/L$ 者 19 例(57.6%), 其中有 2 例 WBC $< 2.0 \times 10^9/L$; Hb 平均值为 92.5 g/L, Hb $< 100 g/L$ 者 21 例(63.6%); PLT 平均值为 $80.5 \times 10^9/L$, PLT $< 100 \times 10^9/L$ 者 26 例(78.8%); LYMP 平均值为 $0.4 \times 10^9/L$, LYMP $< 0.8 \times 10^9/L$ 者 31 例(93.9%)。

2.3 BacT/Alert 3D 全自动血培养仪对 33 株 PM 的报告时间 小于 24 h 报阳 0 株(0.0%), 24~48 h 报阳 1 株(3.0%), 48~72 h 报阳 5 株(15.2%), 72~96 h 报阳 25 株(75.7%), >96 h

报阳 2 株(6.1%)。观察初阳瓶内颜色感应器变不大, 转种后静置室温继续培养 4~7 d, 发现 17 瓶上清液可见白色颗粒或棉絮状生长物, 涂片检查找到 PM 典型的真菌菌丝和腊肠状菌体。

3 讨论

PM 是迄今所发现的唯一能使人类致病的双相真菌, 感染可通过呼吸道、消化道、外伤的皮肤等途径引起^[1], 文献报道较多的 PSM 易感人群为人类获得性免疫缺陷综合征患者, 也有非 HIV 感染的播散性病例报道^[2-3]。PM 感染后外周血象结果有一些特征性改变, 表现为 WBC、Hb、PLT、LYPM 有不同程度下降, 本资料这 4 项指标有 57.6% 以上低于正常值范围, 与侯德凤^[4]报道 60% 接近。如果缺少病原学或抗-HIV 阳性结果支持, 外周血象持续低下, 易误诊为血液病。PM 在血培养瓶生长较慢, 有文献^[5]报道 PM 在 BacT/Alert 120 培养系统阳性报警峰值为 $(48 \pm 3.8)h$, 本资料显示 PM 阳性瓶报警集中在 72~96 h。对于迟缓报警的血培养瓶, 转种后放置室温静置继续观察瓶上清液变化, 若出现白色颗粒或棉絮状生长物, 涂片检查就更易找到典型的 PM 特征菌, 不失为确认 PM 有效而简单的方法, 并能够较准确提供 PM 血流感染报告, 在临床应用具有重要意义。

参考文献

- [1] 赵国庆, 冉玉平, 向耘. 中国大陆马尔尼菲青霉菌病的临床表现及流行病学特征的系统评价[J]. *中国真菌学杂志*, 2007, 2(2): 68-72.
- [2] 蒋彤, 周村建, 钟白玉, 等. 由咽拭子发现的非 HIV 感染的播散性马尔尼菲青霉菌病的诊断与治疗[J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(11): 1110-1112.
- [3] 黄绍萍, 卢水华, 吴文娟. 非 HIV 儿童马尔尼菲青霉菌病的肺部感染特点及文献复习[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(2): 171-172.
- [4] 侯德凤. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病感染率调查和实验室检查及药敏分析[J]. *华西医学*, 2010, 25(5): 919-921.
- [5] 朱莲娜, 周鸿江. 马尔尼菲青霉菌在 BacT/Alert 120 血培养仪中的检测特点[J]. *临床检验杂志*, 2004, 22(2): 98.

(收稿日期: 2012-12-09)