

亲权鉴定中罕见易位嵌合型 21 三体综合征 1 例

吴宛君

(广东南天司法鉴定所 广东 深圳 518000)

【摘要】 21 三体综合征又称唐氏综合症、先天愚型或 Down 综合症，属常染色体畸变，是最常见的一种小儿染色体病，活婴中发生率约 1/600~1/800。根据染色体核型分析，可将 21 三体综合征分为 3 型：(1) 游离型 (21 三体) 即标准型，约占全部患者的 93%；(2) 易位型，约占全部患者的 5%；(3) 嵌合型，约占全部患者的 2%[1]。本文报道了一例 21 三体综合征参与的亲子鉴定。研究员采集 21 三体综合症患者的指尖血后进行 DNA 复合扩增和基因分型，而 STR 基因分型结果显示在 D21S11 与 Penta D 基因座上未出现明显的三等位基因，为明晰此现象出现的原因，在征得被检者同意之后，采集患者和其父母的头发样本，并记录三人核型检测结果，作进一步的常染色体 STR 遗传分析。

【关键词】 亲子鉴定；嵌合体；21 三体综合征；罗伯特易位

【中图分类号】 R392 **【文献标识码】** A

1 案例

1.1 案例摘要

因办理入户手续，某男委托本所对其与孩子是否有亲缘关系进行鉴定。使用 FTA 卡采集孩子、母亲 (生母)、某男 (被检父) 的末梢血各一份、带有毛囊的头发各一份。

已知孩子为 21 三体综合征 (trisomy 21 syndrome) 患者，查看其染色体检查报告，结果显示“G 显带核型：46, XY, rob(14;21)(q10;q10), +21[27]/45, XY, rob(14;21)(q10;q10)[3]”为嵌合型 21 三体综合征。为明确易位染色体的来源建议生母及被检父进行染色体核型检测。

1.2 DNA 分型检验。

对上述 6 份检材采用 Chelex-100 法提取 DNA [2]，应用 YESUTM -21Plex 人类荧光标记 STR 复合扩增检测试剂 (江苏苏博生物医学科技南京有限公司) 对 Amelo- genin 基因座和 20 个常染色体基因座 (D3S1358、vWA、D7S820、CSF1PO、Penta E、D8S1179、D21S11、D16S539、D2S1338、Penta D、D19S433、TH01、D13S317、TPOX、D18S51、D6S1043、D1S1656、D5S818、D12S391 和 FGA) 进行复合扩增。

所有扩增产物在 ABI 3100 遗传分析仪 (美国 AB 公司) 上进行毛细管电泳，用 GeneMapper®ID (版本号：3.2) 软件处理电泳数据。实验操作按照仪器和试剂盒说明书进行。

1.3 检验结果

父母头发的 STR 基因分型结果与指尖血一致，生母、被检父、孩子的末梢血、毛发的 STR 分型结果见表 1、孩子的末梢血、毛发的 STR 分型图谱见图 1、图 2。

表 1：母亲、被检父的末梢血，孩子的毛发、末梢血的 Amelogenin 和常染色体基因座分型结果

基因座	母亲	父亲	孩子	
			末梢血	毛发
D3S1358	15/16	17/17	16/17	16/17
vWA	14/17	14/19	14/14	14/14
D7S820	12/12	11/11	11/12	11/12
CSF1PO	10/11	11/11	10/11	10/11
Penta E	11/15	5/5	5/11	5/11
D8S1179	12/16	11/15	15/16	15/16
D21S11	30/31	32.2/32.2	29*/30/31/32.2*	30/31/32.2
D16S539	9/12	10/11	10/12	10/12
D2S1338	19/24	22/24	19/22	19/22
Penta D	9/9	11/13	9/9/13*	9/9/13

基因座	母亲	父亲	孩子	
			末梢血	毛发
D19S433	13/14	13/13.2	13/14	13/14
TH01	7/9	9/9	7/9	7/9
D13S317	9/12	11/13	9/11	9/11
TPOX	11/11	8/8	8/11	8/11
D18S51	12/13	15/18	12/18	12/18
D6S1043	19/20	16/20	19/20	19/20
AMEL	X/X	X/Y	X/Y	X/Y
D1S1656	15/16	14/15/	14/15	14/15
D5S818	11/13	11/12	11/13	11/13
D12S391	18/19	20/21	18/20	18/20
FGA	24/25	23/23	23/25	23/25

注：“*”表示低强度等位基因。

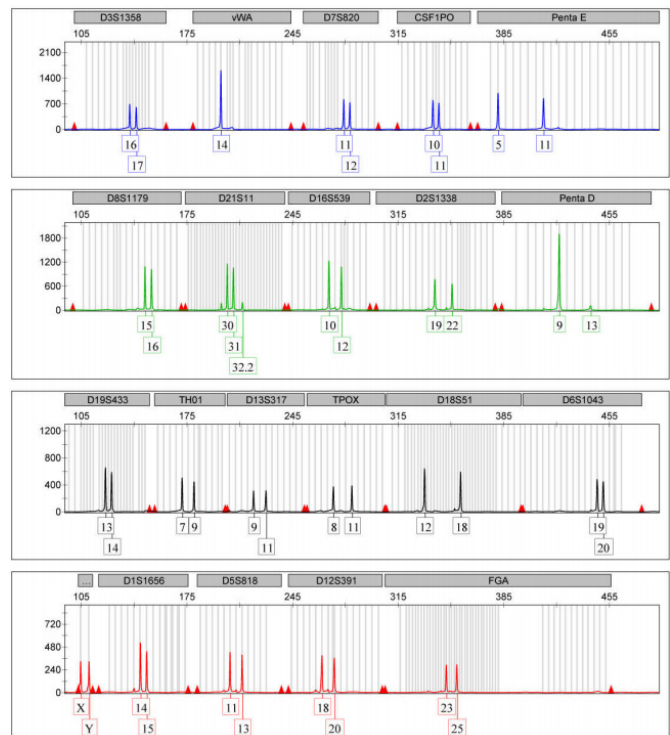


图 1：儿子指尖血 YESUTM -21Plex 试剂盒 STR 分型结果

1.4 鉴定意见

综合分析在 D21S11、Penta D 基因座上，母亲将全部基因遗传给了孩子：D21S11 基因座孩子的 30、31 两个等位孩子在

常染色体上的 STR 基因座分型分别从母亲和被检父上找到来源,所有检验结果符合遗传规律,支持被检父、生母为孩子的生物学父母亲。

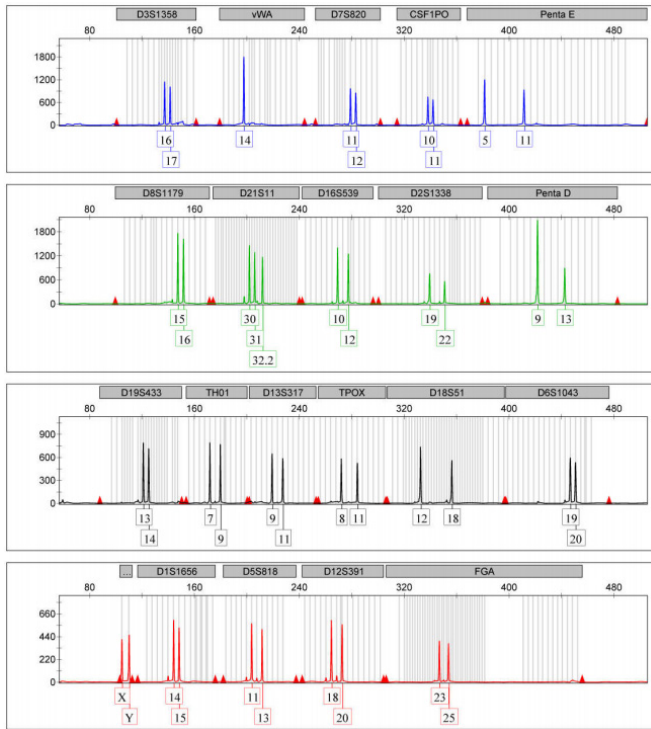


图 2: 儿子头发 YESUTM -21Plex 试剂盒 STR 分型结果
2 讨论

在 20 个常染色体 STR 检测数据中,发现孩子的指尖血 STR 分型结果显示:在 D21S11、Penta D 基因座上出现等位基因峰高不均衡,经分析可确定 D21S11 基因座上等位基因 29 为 STR 扩增过程中产生的 stutter 产物,故在 D21S11 基因座上出现 3 个等位基因荧光峰 (30, 31, 32.2), 峰值面积分别为 7842、7267、1341;在 Penta D 基因座上 2 个等位基因荧光峰 (9, 13), 峰值面积分别为 17177、1424。

孩子的头发 STR 基因分型结果显示:在 D21S11 基因座上出现 3 个等位基因荧光峰 (30, 31, 32.2), 峰值面积分别为 9257、8388、7516, 比值约为 1:1:1;在 Penta D 基因座上出现 2 个等位基因荧光峰 (9, 13), 峰值面积分别为 18621、8208, 比值约为 2:1 为三等位基因。

核型检测结果显示:母亲核型为 45, XX, rob(14; 21)(q10; q10) 为罗伯逊易位携带者,父亲核型为 46, XY, 由此可推断儿子为易位染色体来自于母亲的易位型 21 三体与罗伯逊易位的嵌合体,其嵌合比例在 30 个细胞的范围内 9:1。这种嵌合体可能是父母妊娠后形成了一个 14/21 易位型三体的受精卵,在胚胎发育早期卵裂的过程中一个或多个细胞丢失了 1 条 21 号染色体,导致这部分细胞染色体矫正为正常染色体,使体内一部分为正常细胞,一部分为嵌合型细胞 [3]。

在常染色体图谱分析中,经常出现扩增不平衡,通常小片段等位基因面积比大片段等位基因大,但大片段峰面积应该在小片段峰的 70% 以上,即同一基因座的不同等位基因的峰面积差异在 30% 以内。扩增时模板量过少, DNA 模板降解, PCR 反应体系中存在抑制剂如血红蛋白衍生物等,将会增加扩增不平衡。实际案件检材分析中,若出现两个基因的峰高差别超过

70%, 需考虑可能是混合样本 [4]。由于不同细胞系在嵌合体中不同器官组织中量的分布并不均衡 [5], 孩子指尖血 STR 分型结果出现强度不均衡可判定为由孩子外周血由 2 种细胞系共同组成, 头发则可能由单一 14/21 易位型三体细胞系组成。

三体综合征患者在进行亲子鉴定检验时,会在相应的 STR 基因分型结果中出现以下几种情况: a. 相对荧光度 (Relative fluorescence Unit, RFU) 值比例接近 1:1:1 的三等位基因杂合子; b. RFU 值比例接近 2:1 的双等位基因杂合子; c. 单个等位基因峰的纯合子。出现 3 个峰带判型较易判别,而当出现 2 个峰,但峰面积之比为 2:1 或出现 1 个峰且峰面积是相邻杂合子单峰峰面积 3 倍时,应注意排除本症。在 STR 复合扩增时,有时候会出现某一基因座发现 3 个等位基因的 STR 分型结果,这一现象并不是混合物的产物而是样本的复制假象,可能是由于拷贝数变化、染色体数目异常 (18 染色体三体, 21 染色体三体等) 或者是引物的结合区发生突变导致的 [6], 因此需要使用不同试剂盒进行复合扩增和重复检验验证结果综合判断,排除干扰因素,确定 STR 分型结果。

在本次亲子鉴定过程中,仅以常规检材指尖血分型结果分析,在 D21S11 与 Penta D 基因座上的低强度等位基因峰极易由于低于荧光检测阈值而丢失或被误判为影子峰、渗透峰,造成 STR 分型结果的错误。这种情况在其他亲权鉴定或者个体识别鉴定过程中,易发生错误排除亲子关系或者错误判断犯罪现场留下的 DNA 证据与嫌疑人之间的关系。

在亲子鉴定案例的受理过程中,应当详细询问被鉴定人基本情况,当出现特殊面容表现时,应当明确是否为三体综合征。对于已明确告知患有三体综合征的被鉴定人,当 STR 基因座分型结果出现不符合上述 3 种情况的异常情况时,应当通过采集多种类型的样本 (血液、毛发、口腔拭子等)、使用不同试剂盒进行复合扩增,在条件允许的情况下应对出现嵌合的基因进行测序分析或对嵌合基因样本的个体进行核型分析,进行验证、综合分析,以保证鉴定意见的准确、科学性。

参考文献:

- [1] 左伋, 医学遗传学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.168-169.
 - [2] Walsh P S, Metzger D A, Higuchi R. Chelex-100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material[J]. Bio Techniques, 1991, 10: 506-513.
 - [3] Dreux S, Olivier C, Dupont JM, et al. Maternal serum screening in cases of mosaic and translocation Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 2008, 28(8):699-703.
 - [4] 侯一平, 法医物证学第三版, 人民卫生出版社, 2009.139-140.
 - [5] Neng Yu, Margot S. Kruskall, Juan J, Yunis, et al, . Disputed Maternity Leading to Identification of Tetragametic Chimerism. N Engl J Med 2002; 346:1545-1552 May 16, 2002.
 - [6] Jiao H, Ren H, Yang Y, et al. Tri-allelic patterns of STRs and partially homologous non-sister chromatid crossover observed in a parentage test[J]. Leg Med (Tokyo), 2018, 30: 34-37.
- 作者简介:
吴宛君 (1992-), 女, 安徽宿州人, 本科, 研究方向: 法医 DNA 鉴定。