

绒毛穿刺产前诊断三倍体 69, XXX 1 例

胡影 任敏 王雪 孙士莹*

安徽医科大学第二附属医院 遗传与产前诊断中心,安徽 合肥 230601

【摘要】 目的 对胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)超声提示全前脑声像、单脐动脉的胎儿进行产前诊断。**方法** 患者于孕 13⁺周通过介入性绒毛穿刺获取的胎儿绒毛组织,进行 G-显带染色体核型分析和低深度染色体拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)。**结果** 染色体核型分析结果提示胎儿染色体为三倍体,核型为 69, XXX。CNV-seq 检出在 19q13.2q13.31 区带存在长度为 501.75kb 的重复,为临床意义未明变异。**结论** 早孕期胎儿超声异常通过绒毛穿刺进行产前诊断具有重要意义,低深度拷贝数变异测序与染色体核型分析联合策略,可以提高三倍体胎儿染色体异常检出率。

【关键词】 产前诊断;绒毛穿刺;三倍体;染色体核型分析

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** B

三倍体是严重的致死性染色体疾病,其发生率约为妊娠的 2%~3%^[1,2]。在妊娠早期流产胎儿的绒毛膜绒毛样本中,三倍体核型异常的概率为 13.1%^[3]。因此,三倍体胎儿的及时诊断意义重大。绒毛穿刺可以在早孕期进行遗传学诊断,从而对发现染色体异常者进行及时干预,为后续处理争取时间。本研究孕妇及家属经遗传咨询后,充分知情并同意在安徽医科大学第二附属医院遗传与产前诊断中心通过介入性绒毛穿刺进行产前诊断。

1 对象与方法

1.1 对象 孕妇 29 岁, G3P1, 于 2022 年 3 月 18 日妊娠 12 周时在安徽医科大学第二附属医院行胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)超声检查,提示胎儿颅脑发育异常全前脑声像、单脐动脉。孕 13 周胎儿头颅复查超声再次提示胎儿全前脑声像、单脐动脉。该孕妇既往体健,口齿清晰,外观无异常,本次妊娠否认近亲婚配,否认致畸物质接触史及家族遗传病史。该孕妇及家属经产前咨询后,签署

知情同意书,完善术前相关检查,于妊娠 13⁺周自愿进行绒毛穿刺,对胎儿进行遗传学检查。本研究获得安徽医科大学第二附属医院伦理委员会的批准(编号:YX2025-117F1)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 孕妇于孕 13⁺周行绒毛膜穿刺术,按照经腹绒毛穿刺术操作规范,通过超声检查评估胎儿宫内方位、胎盘位置、宫颈长度等,并在超声引导下确定穿刺部位。采用双针套管法进行穿刺,抽吸 1~2 次,吸取胎儿绒毛组织,均分两份进行细胞培养和 CNV-seq 检测。

1.2.2 G-显带染色体核型分析 在超净台中将绒毛穿刺获取的胎儿绒毛组织剪碎、消化、接种至细胞培养瓶中,在 5% CO₂ 培养箱 37℃ 恒温培养 7 天后更换新鲜培养液,3 天后收获。严格按照 G-显带技术标准规范,收获培养的胎儿绒毛细胞,进行制片和吉姆萨染色。后续使用全自动扫描仪扫描和蔡司智能系统对染色体核型进行分析,计数 25 个中期细胞,分析 7 个细胞核型,核型结果判读遵循《人类细胞基因组学国际命名体系》(ISCN 2020)标准。

1.2.3 低深度染色体拷贝数变异测序 提取胎儿基因组 DNA,构建 DNA 测序文库,用 BGISEQ-2000 测序仪进行测序,参照 GRCh37/hg19 比对分

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.04.011

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金重点项目(2023AH053178)、安徽医科大学青年基金项目(2022xkj037)

* 通信作者:孙士莹, E-mail: Sunsy71@hotmail.com

析。通过检索 DECIPHER、DGV、UCSC、OMIM 及 ISCA 等数据库及相关文献对拷贝数变异(CNVs)的致病性进行判读。测序结果参考美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG-2019)、加拿大医学遗传学家学会与加拿大妇产科医生协会(CCMG-SOGC-2018)、广东省精准医学应用学会团体标准(T/GDPMAA 0001-2020)等指南对变异进行致病性分类进行判读参考建议,将拷贝数变异分为五级:致病、疑似致病、临床意义未明、疑似良性和良性。

2 临床检查结果

2.1 胎儿超声检查结果 孕 12 周 NT 超声检查:胎儿 NT 值 1.4mm,胎儿头部颅骨强回声环可显示,大脑镰前部不显示,两侧侧脑室前角贯通,丘脑融合(见图 1),胎儿膀胱横断面仅可显示右脐静脉,左侧未显示。孕 13 周复查胎儿头颅,提示同前。



图 1 胎儿头部超声
注:颅骨强回声环可显示,大脑镰前部不显示,
两侧侧脑室前角贯通,丘脑融合。

2.2 染色体核型结果 染色体核型分析检出胎儿绒毛染色体核型为:69, XXX。A 图为中期细胞分裂相,B 图为对应的核型分布图(见图 2)。

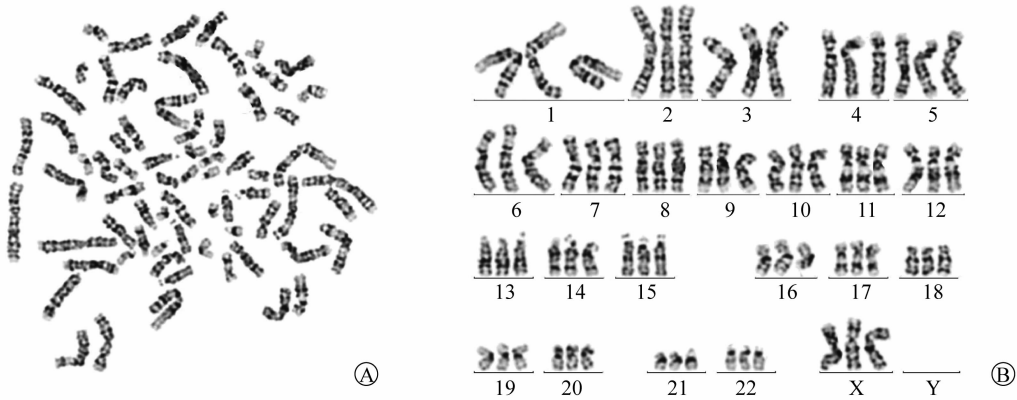


图 2 胎儿染色体核型 69, XXX
A. 为中期分裂相;B. 为对应的核型分布图

2.3 低深度染色体拷贝数变异测序结果 低深度染色体拷贝数变异测序在 19q13.2q13.31 区带检出存在长度为 501.75kb 的重复,根据 ACMG-2019、CCMG-SOGC-2018、T/GDPMAA 0001-2020 等评估为临床意义未明变异(见图 3)。

3 讨论

三倍体是严重的染色体病,其核型有 3 种:69, XXY(60%)、69, XXX(37%)和 69, XYY(3%)。三倍体的发生原因主要是双雌受精、双雄受精和正常受精后的有丝分裂染色体分离失调^[4,5]。受基因组印记的影响,三倍体胎儿父母起源不同而导致胎儿产前超声表现、孕妇孕期并发症等不同^[2,6,7]。父

源性染色体胎儿有局部葡萄样发育的囊状大胎盘、轻微生长受限、颅脑畸形、面裂、手/足异常、NT 增厚、β-HCG 和 α-AFP 水平极高等临床表现等^[7-9]。而母源性染色体胎儿则有严重不对称的生长受限、头部相对较大、NT 正常、PAPP-A 和游离 β-HCG 水平低以及小且不发育的非囊性胎盘^[7,10],通常在妊娠早期自然流产。根据本例孕妇胎儿超声显示的颅脑畸形,推测本例三倍体或可能系双雄受精所致。
在胚胎发育过程中,三倍体细胞有丝分裂形成三极纺锤体,造成细胞分裂中期、后期的染色体分布和分配紊乱,子细胞染色体数目异常,进而胚胎发育异常引起流产,全三倍体核型的活产婴儿,均在出生后不久死亡^[11-13]。迄今为止,只有三倍体/二倍体嵌

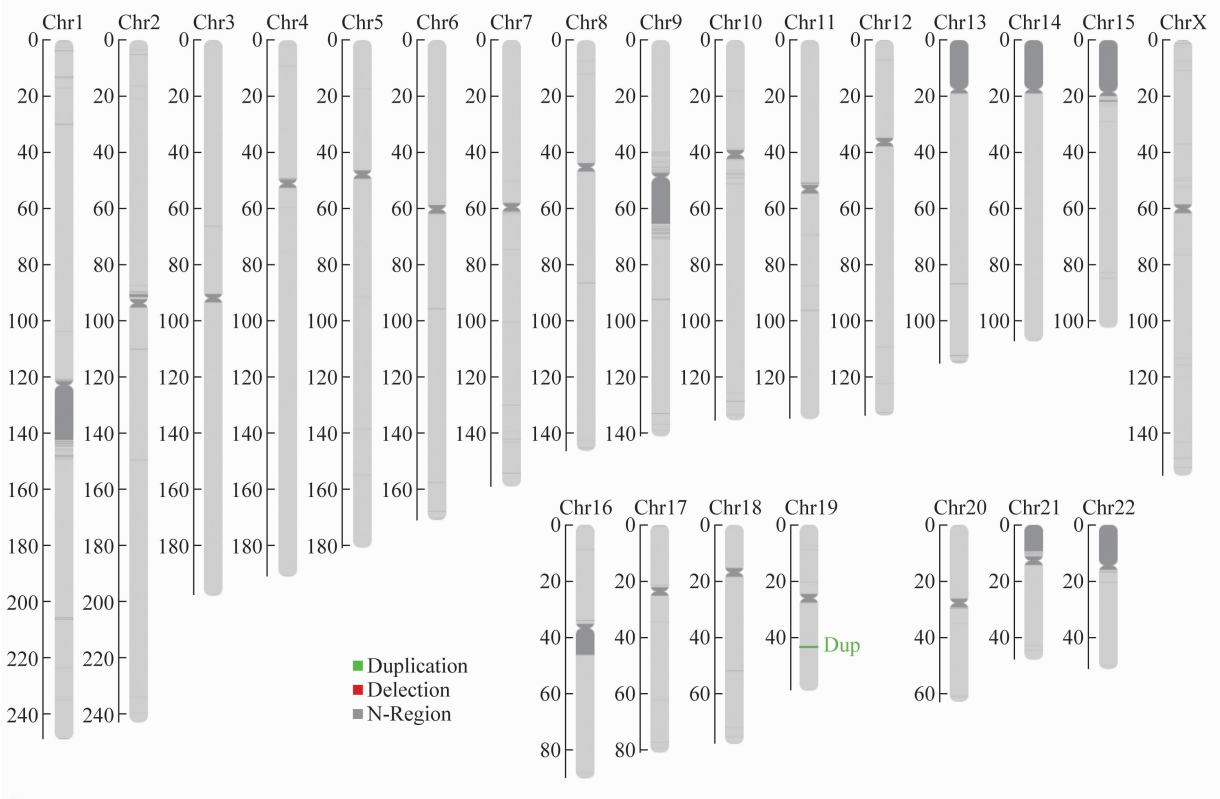


图 3 胎儿低深度染色体拷贝数变异测序电子核型图:19q13. 2q13. 31×3

合体(diploid triploid mosaicism, DTM)可存活,目前报道的 DTM 案例并不多,且具有临床异质性。2021 年 Unique 总结了 45 例已报道的 DTM 患者的临床特征包括:出生前后的生长迟缓、发育迟缓、学习困难、肌张力低下、身体和(或)面部不对称、手指或脚趾并指、躯干肥胖、手臂和腿部可能相对较细、小下巴或下颌后缩、宽而突出的前额、小嘴巴和低位耳、生殖器发育异常、色素性镶嵌症以及脊柱弯曲和癫痫等^[14-19]。

本例孕妇于孕 12 周发现胎儿全前脑声像,是严重的超声异常,该患者经产前遗传咨询充分知情后选择了绒毛穿刺进行遗传学诊断,从而对发现的三倍体染色体异常进行及时干预,为后续处理争取时间。绒毛穿刺可以在早孕期对胎儿进行遗传学诊断,但胎盘嵌合(confined placental mosaicism, CPM)导致的假阳性和假阴性,无法反映胎儿的真实状态,具有一定局限性。除了真性嵌合外,还存在假性嵌合。例如 Sarno 等人报告了一例产前绒毛膜绒毛样本为三倍体核型,而羊水样本和胎儿血液样

本显示正常二倍体核型^[20]。因此,早孕期胎儿绒毛染色体异常不恐慌,可以通过羊水穿刺确认胎儿是否受累,胎盘嵌合不等于胎儿异常,但后续需严密监测胎盘功能及胎儿发育。尽管胎盘嵌合现象制约了绒毛穿刺诊断的准确性,但通过专业熟练的规范操作、联合筛查及后续验证,可最大程度降低误诊风险。本案例对获取的绒毛组织进行培养,分析了 25 个中期细胞均为 69 条染色体,排了 7 个核型,核型均为 69,XXX,未见二倍体细胞核型,可以一定程度上排除三倍体和二倍体嵌合的风险。

本案例是 2022 年病例,采用的产前诊断策略为染色体核型联合低深度拷贝数变异测序。染色体核型检出发现胎儿系三倍体,核型为 69,XXX。低深度拷贝数变异测序由于当时存在的技术局限,对三倍体的识别不敏感,未检出三倍体染色体异常。目前,随着基因检测技术的更新与迭代,新版的 CNV-seq 可以检出三倍体、多倍体及单亲二体,且 STR 检测在部分复杂案例中的应用更为广泛。但从本案例临床实践来看,STR 检测当时主要用于亲权鉴

定、嵌合体验证等特定场景,在核型分析已明确提示三倍体的情况下,无额外开展 STR 检测的临床指征,故未进一步开展此检测。因此,在本案例中,细胞染色体核型分析对三倍体的检出至关重要。此外,在本病历中,CNV-seq 在 19q13. 2q13. 31 区带检出存在长度为 501. 75kb 的重复,该区域包含蛋白编码基因 8 个,根据 ClinGen CNV 评分体系得分-0. 45 分,评估为临床意义未明变异,建议父母双方进行验证以评估其来源,家属经商议由于经济原因拒绝进行验证。

本次妊娠的三倍体胎儿是严重的染色体疾病,患者及家属经遗传咨询后,选择终止妊娠。此外,本例孕妇在孕早期存在阴道少量流血的先兆流产症状,经黄体酮肌注 3 日后好转,本次妊娠自述未有过危险因子暴露,但是该孕妇曾胚胎停育过一次,未查明遗传学病因。有研究表明细胞周期蛋白 B3 基因(CCNB3)突变导致母体减数分裂 II 失败,从而反复出现三倍体^[21],表明三倍体的重复出现与基因突变有关。经随访得知该孕妇现有一名健康子女,本次三倍体妊娠可能是偶发因素,后续若再次妊娠仍要警惕发生染色体病的风险,需行产前诊断。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] MCFADDEN D E, ROBINSON W P. Phenotype of triploid embryos [J]. *J Med Genet*, 2006, 43(7): 609-612.
- [2] LUGTHART M A, HORENBLAS J, KLEINROUWELER E C, et al. Prenatal sonographic features can accurately determine parental origin in triploid pregnancies [J]. *Prenat Diagn*, 2020, 40(6): 705-714.
- [3] SOLER A, MORALES C, MADEMONT-SOLER I, et al. Overview of chromosome abnormalities in first trimester miscarriages; a series of 1,011 consecutive chorionic villi sample karyotypes [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2017, 152(2): 81-89.
- [4] MCFADDEN D E, LANGLOIS S. Parental and meiotic origin of triploidy in the embryonic and fetal periods [J]. *Clin Genet*, 2000, 58(3): 192-200.
- [5] ZARAGOZA M V, SURTI U, REDLINE R W, et al. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole [J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(6): 1807-1820.
- [6] MASSALSKA D, BIJOK J, KUCI? SKA-CHAHWAN A, et al. Triploid pregnancy-clinical implications [J]. *Clin Genet*, 2021, 100(4): 368-375.
- [7] MASSALSKA D, BIJOK J, KUCI? SKA-CHAHWAN A, et al. Maternal complications in molecularly confirmed diandric and digynic triploid pregnancies: single institution experience and literature review [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301(5): 1139-1145.
- [8] 蒋彦, 韦小妮. 产前诊断胎儿染色体三倍体 69,XXY 一例 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(1): 58+123+122.
- [9] KOLARSKI M, AHMETOVIC B, BERES M, et al. Genetic counseling and prenatal diagnosis of triploidy during the second trimester of pregnancy [J]. *Med Arch*, 2017, 71(2): 144-147.
- [10] MCFADDEN D E, KALOUSEK D K. Two different phenotypes of fetuses with chromosomal triploidy: correlation with parental origin of the extra haploid set [J]. *Am J Med Genet*, 1991, 38(4): 535-538.
- [11] HASHIMOTO S, IGARASHI L, KOBAYASHI M, et al. Long-term extrauterine survival in a triploid infant; a review of the clinical features of live-born infants with triploidy [J]. *Hong Kong Journal of Paediatrics*, 2018, 23(4): 298-301.
- [12] ILIOPOULOS D, VASSILIOU G, SEKERLI E, et al. Long survival in a 69,XXX triploid infant in Greece [J]. *Genet Mol Res*, 2005, 4(4): 755-759.
- [13] BAUTISTA A, BERNARDES T, GREVES C C, et al. Cesarean delivery in fetal triploidy: clinical considerations and case study insights [J]. *Am J Case Rep*, 2025, 26: e946933.
- [14] JEWELL R, BIRCH A, ROBERTS P, et al. Phenotypic features of diploid/triploid mosaicism in an adult [J]. *Clin Dysmorphol*, 2014, 23(2): 56-59.
- [15] BOONEN S E, HOFFMANN A L, DONNAI D, et al. Diploid/triploid mosaicism: a rare event or an under-diagnosed syndrome? [J]. *Eur J Med Genet*, 2011, 54(3): 374-375.
- [16] PARK S M, RHO D, LEE H J, et al. A case of pigmentary mosaicism associated with diploid/triploid mixoploidy [J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(9): 1120-1122.
- [17] RITTINGER O, KRONBERGER G, PFEIFENBERGER A, et al. The changing phenotype in diploid/triploid mosaicism may mimic genetic syndromes with aberrant genomic imprinting; follow up in a 14-year-old girl [J]. *Eur J Med Genet*, 2008, 51(6): 573-579.

- [18] OKTEM O, PADUCH D A, XU K, et al. Normal female phenotype and ovarian development despite the ovarian expression of the sex-determining region of Y chromosome (SRY) in a 46, XX/69, XXY diploid/triploid mosaic child conceived after in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(3): 1008-1014.
- [19] VAN DE LAAR I, RABELINK G, HOCHSTENBACH R, et al. Diploid/triploid mosaicism in dysmorphic patients [J]. Clin Genet, 2002, 62(5): 376-382.
- [20] SARNO AP JR, MOORMAN A J, KALOUSEK D K. Partial molar pregnancy with fetal survival: an unusual example of confined placental mosaicism [J]. Obstet Gynecol, 1993, 82(4 Pt 2 Suppl): 716-719.
- [21] FATEMI N, SALEHI N, PIGNATA L, et al. Biallelic variant in cyclin B3 is associated with failure of maternal meiosis II and recurrent digynic triploidy [J]. J Med Genet, 2021, 58(11): 783-788.

(收稿日期:2025-10-29)

编辑:姚红霞

2025 年《中国产前诊断杂志(电子版)》总目录

· 论 著 ·

- 一体化管理先天性心脏病胎儿预后及随访研究
..... 第一期,1—5
- 无创产前筛查在辅助生殖妊娠人群染色体非整倍体筛查中的应用价值分析 第一期,6—11
- 关于 6751 例孕妇产前诊断指征分布的回顾性分析:基于核型与染色体微阵列技术(CMA)的研究
..... 第一期,12—17
- 孕中期维生素 D 缺乏现状及相关影响因素研究
..... 第一期,18—23
- 唐氏筛查临界风险和高风险孕妇的胎儿染色体核型分析与微阵列检测研究 第一期,24—30
- 胎儿侧脑室扩张的 MR 影像价值的相关性研究
..... 第一期,31—37
- 妊娠合并慢性高血压患者的胎儿心电图分析
..... 第一期,38—43
- 孕妇外周血胎儿游离 DNA 浓度与妊娠期高血压的关联性分析 第二期,1—6
- 扩展性无创产前检测在高原地区产前诊断中的应用
..... 第二期,7—12
- 48 例 HbQ Thailand 的血液学表型和基因型分析
..... 第二期,13—17
- 云南省德宏州育龄人群 2492 例地中海贫血基因检测结果分析报告 第二期,18—24
- 染色体微阵列技术贯序全外显子组测序在胎儿超声异常产前诊断的应用价值 第二期,25—32

- 以 7 号染色体三体嵌合病例为案例的产前诊断 PBL 教学设计 第二期,33—38
- CNV seq 测序技术在产前诊断指征中的应用价值
..... 第三期,9—12
- 母体 MTHFR 和 MTRR 基因多态性与新生儿低出生体重的相关性研究 第三期,13—20
- 333 例 NT 增厚与产前诊断结果分析 第三期,21—26
- 广东顺德地区孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查及产前诊断分析 第三期,27—32
- 52 例紧急宫颈环扎术临床疗效分析 第三期,33—39
- CNV seq 联合 STR 技术在早期稽留流产遗传学诊断中的应用 第四期,40—46
- 孕妇外周血超短片段游离 DNA 提取方法的建立和优化
..... 第四期,47—51
- 广东河源地区扩展性无创产前检测对胎儿染色体异常筛查的临床应用价值 第四期,52—58
- 罕见 46,XY/46,XY 异源嵌合体合并 TTC7A 基因变异的产前遗传学分析 第四期,59—67

· 述 评 ·

- 重视不良结局妊娠胎盘病理检查 第四期,1—6

· 专题笔谈 ·

- 胎盘慢性炎症性疾病的定义、分类及病理学特征
..... 第四期,7—11
- 慢性胎盘炎症性疾病的病理分型、发病机制及临床意义
..... 第四期,12—17