

# 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

冯拓宇<sup>1\*</sup> 林青<sup>2</sup> 李丽娇<sup>2</sup> 陈兰清<sup>3</sup> 徐文瑜<sup>1</sup> 麦志良<sup>1</sup>

1. 湛江市妇幼保健院 医学遗传检验中心, 广东 湛江 524000; 2. 湛江市妇幼保健院 产前诊断中心, 广东 湛江 524000; 3. 湛江市妇幼保健院 超声科, 广东 湛江 524000

**【摘要】目的** 探讨罕见嵌合体合并单基因变异的产前诊断策略、分子形成机制及临床预后,为遗传咨询与管理提供循证依据。**方法** 2025年9月就诊于湛江市妇幼保健院的1例不良孕产史孕妇,联合超声检查、家系短串联重复序列(short tandem repeats, STR)比对、母源污染鉴定、染色体核型分析、染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)、Sanger测序并结合文献复习分析相关特征。**结果**

羊水核型分析结果为46,XY,母体DNA污染检测阴性;STR分型显示胎儿13号及21号染色体呈三峰模式(峰高约为2:1:1),家系比对证实该结果来源于1种母源等位基因及2种父源等位基因;CMA明确胎儿存在两种46,XY细胞系,各占50%即为46,XY/46,XY异源嵌合体;Sanger测序结果证实胎儿携带了四肽重复序列结构域7A基因(tetratricopeptide repeat domain 7A, TTC7A)复合杂合变异;超声检查提示胎儿存在多发发育异常。**结论** STR与CMA联合应用可有效诊断46,XY/46,XY异源嵌合体;本例嵌合体可能是母亲生殖细胞孤雌分裂产生双卵子,分别与同一父亲Y染色体基因型不同的精子结合形成双受精卵后胚胎融合而成,临床需结合不良孕产史及单基因变异特征开展遗传咨询。

**【关键词】** 46,XY/46,XY异源嵌合体; TTC7A基因; 短串联重复序列; 染色体微阵列分析

**【中图分类号】** R715.5, R714.55

**【文献标识码】** A

## Prenatal genetic analysis of a rare 46,XY/46,XY chimerism combined with TTC7A gene variation

Feng Tuoyu<sup>1\*</sup>, Lin Qing<sup>2</sup>, Li Lijiao<sup>2</sup>, Chen Lanqing<sup>3</sup>, Xu Wenyu<sup>1</sup>, Mai Zhiliang<sup>1</sup>

(1. Medical Genetic Testing Center of Zhanjiang Maternal and Child Health Hospital, Zhanjiang, Guangdong 524000, China; 2. Prenatal Diagnosis Center of Zhanjiang Maternal and Child Health Hospital, Zhanjiang, Guangdong 524000, China; 3. Ultrasound Department of Zhanjiang Maternal and Child Health Hospital, Zhanjiang, Guangdong 524000, China)

**【Abstract】Objective** To explore the prenatal diagnostic strategy, molecular mechanism, and clinical prognosis of a rare chimerism combined with a monogenic mutation, providing evidence-based insights for genetic counseling and management. **Methods** A comprehensive workup was performed for a pregnant woman with an adverse reproductive history. The strategy integrated ultrasonography, familial short tandem repeat (STR) analysis, maternal DNA contamination testing, chromosomal karyotyping, chromosomal microarray analysis (CMA), and Sanger sequencing. A literature review was conducted to analyze related characteristics. **Results** The result of amniotic fluid karyotype analysis was 46,XY, and the maternal DNA contamination test was negative. STR genotyping showed that the fetus's chromosomes 13 and 21 presented a three-peak pattern (with a peak ratio of 2:1:1), and pedigree comparison confirmed that this result originated from 1 type of maternal allele and 2 types of paternal alleles. CMA confirmed that the fetus had two 46,XY cell lines, each accounting for 50%, which was

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.04.010

\*通信作者:冯拓宇, E-mail:fengtuoyu@126.com

identified as 46,XY/46,XY heterologous chimera. Sanger sequencing results confirmed that the fetus carried compound heterozygous variants in the tetratricopeptide repeat domain 7A gene (TTC7A). Ultrasonography indicated that the fetus had multiple developmental abnormalities. **Conclusion** Combined application of STR and CMA can effectively diagnose 46,XY/46,XY heterologous chimera. This chimera in the present case may have originated from the parthenogenetic division of the mother's germ cells to produce two ova, which then combined with sperm (from the same father) with different Y chromosome genotypes to form two zygotes, followed by embryonic fusion. Clinically, genetic counseling should be conducted in combination with the patient's adverse pregnancy and childbirth history and monogenic variant characteristics.

**【Key words】** 46,XY/46,XY heterologous chimerism; TTC7A gene; Short Tandem Repeats; chromosomal microarray analysis

异源嵌合体是指个体内存在两个及以上遗传来源不同的细胞系,通常源于早期胚胎融合或异常受精事件<sup>[1]</sup>。其自然发生率极低,约为1/10,000~1/100,000。多数病例因性染色体组成差异(如46,XX/46,XY)引发外生殖器异常或亲子鉴定矛盾而被发现<sup>[2]</sup>。46,XY/46,XY异源嵌合体因缺乏性染色体不一致的表型线索,极易在产前诊断中被忽略或误判为母源污染,属临床十分罕见类型<sup>[3]</sup>。该类病例的准确识别高度依赖多技术整合策略,如家系短串联重复序列(short tandem repeats,STR)用于溯源与污染排除,染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA)通过B等位基因频率(B allele frequency,BAF)分析实现嵌合比例精准定量,而Sanger测序则可验证单核苷酸变异<sup>[4-6]</sup>。然而,关于46,XY/46,XY异源嵌合体合并单基因致病变异的报道极为有限,其形成机制、诊断流程及遗传咨询策略均有待系统阐述。本文报道国内首例携带TTC7A基因复合杂合变异的46,XY/46,XY异源嵌合体胎儿,通过整合STR、CMA、Sanger测序等多种技术,明确其分子病因与嵌合机制,以提升对此类复杂病例的产前识别能力,为遗传咨询与家庭再生育决策提供依据。

## 1 对象与方法

1.1 对象 孕妇,28岁,于2025年9月30日孕20<sup>+</sup>周因不良生育史就诊于湛江市妇幼保健院,行羊膜穿刺术。怀孕早期超声提示宫内单活胎,无腹痛、阴道流血等异常。既往史:2024年剖宫产1子,

新生儿出生后出现脐膨出、单脐动脉、肺动脉闭锁、室间隔缺损等多发畸形,全外显子组测序(whole exome sequencing,WES)检出TTC7A基因复合杂合变异(母源c.2450\_2451del、父源c.1475C>A),患儿出生26天死亡。夫妇非近亲结婚,无放射线、化学物质暴露史,家族无遗传病史及嵌合体相关记录。本研究经湛江市妇幼保健院医学伦理委员会审核批准(批件号:20250903),孕妇及家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 超声检查 对孕妇先后行三维和四维Ⅲ级超声、胎儿超声心动图检查,评估胎儿生长发育及结构异常情况。

1.2.2 标本采集 经羊膜腔穿刺抽取羊水约40ml;采集夫妇双方EDTA抗凝外周血各5ml。

### 1.2.3 样本基因检测

1.2.3.1 标本DNA提取 取10ml羊水及母亲EDTA抗凝外周血,采用亚能生物技术(深圳)有限公司核酸全血提取试剂(型号:MEB-16C)及广州凯普医药科技有限公司HBNP-4801A全自动核酸提取仪提取DNA,操作严格遵循试剂说明书操作步骤。

1.2.3.2 STR检测与家系验证 对羊水、孕妇及丈夫外周血DNA,使用北京阅微基因技术股份有限公司染色体非整倍体(T21/T18/T13/X/Y)检测试剂盒,扩增26个覆盖13号、18号、21号染色体及性染色体的STR位点;经ABI3500DX分析仪电泳, GeneMapper 4.0软件分析。通过家系STR比对,分析胎儿STR位点的母源与父源等位基因组合,针

对胎儿从父母处遗传的不同等位基因相关 STR 基因座开展分析,当检测所得母源等位基因峰高均值与父源等位基因峰高均值的比值超过 1.1 时,可界定母源 DNA 在标本中的占比超 10%,此标本不符合检测要求<sup>[7,8]</sup>。

1.2.3.3 CMA 检测 将 10ml 羊水及父母外周血各 2ml 送至广东省妇幼保健院医学遗传中心采用 CytoScan 750K 芯片进行 CMA 检测。CMA 技术是将基因组 DNA 进行双酶切、接头连接、PCR 扩增及片段纯化,然后进行标记并与芯片杂交,最后经洗涤、染色后,通过扫描仪获取数据并进行软件分析。通过分析结合 BAF 波动及对数 R 比率(LRR)来识别嵌合细胞系,参考 ClinVar、OMIM、DGV 等数据库注释拷贝数变异(copy number variation, CNV)致病性。

1.2.3.4 Sanger 测序 针对 TTC7A 基因的 c. 2450\_2451del 和 c. 1475C>A 位点,我们设计了特异性引物进行 PCR 扩增。产物经琼脂糖凝胶验证后,使用天根试剂盒纯化后,利用试剂盒进行测序反应。最终测序数据在 ABI 3500DX 分析仪上收集,并通过软件比对序列。根据 ClinVar、HGMD 数据

库及 ACMG 标准判定变异的致病性。

1.2.3.5 染色体核型分析 取 20ml 羊水标本按本实验室标准操作流程进行常规细胞培养,采用 Leica GSL-120 染色体扫描系统扫描玻片,分析中期分裂象。

## 2 结果

2.1 超声结果 孕 18+ 周 III 级超声提示胎儿存在多发发育异常,包括胎儿肠管回声增强,回声接近骨骼回声,小肠扩张,内径宽约 0.57cm(见图 1A);室间隔回声中断,断端宽约 3.4mm,主动脉扩张,骑跨于室间隔之上,骑跨率约 87%,右室流出道及主肺动脉显示不清(见图 1B);前腹壁回声中断,断口宽约 0.78cm,从断口处向腹壁前方突出一混合性包块,大小约 1.33cm×0.83cm(见图 1C)。超声心动图进一步证实心内结构异常,包括四腔心对称,上、下腔静脉回流入右房,至少见 2 条肺静脉回流入左房(见图 2A);动脉导管见反向血流逆行供应左、右肺动脉,主动脉弓完整,肺动脉显示不清(见图 2B);室间隔回声中断,主动脉扩张,骑跨于室间隔之上(见图 2C)。

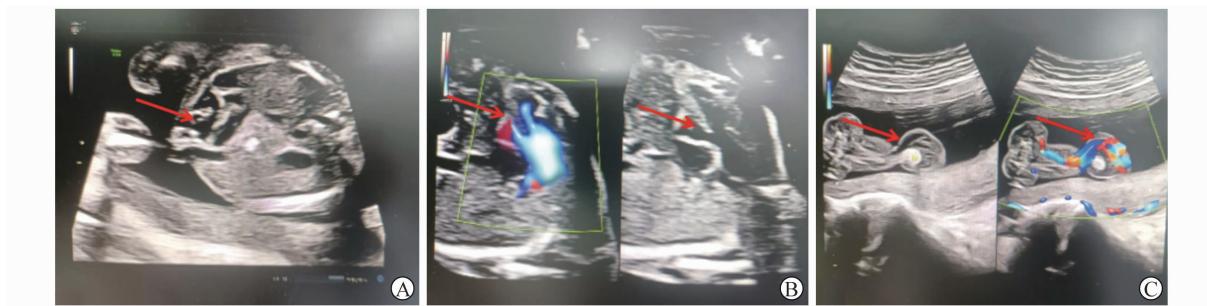


图 1 三维、四维 III 级超声提示胎儿多发发育异常

A:胎儿肠管回声增强伴小肠扩张;B:室间隔缺损,主动脉骑跨;C:前腹壁膨出混合性包块

2.2 STR 检测与家系验证 羊水样本 STR 分析首先明确核心前提:未检测到母血 DNA 污染,为后续染色体位点分析结果的可靠性提供基础。进一步分析发现,13 号染色体(D13S305、D13S797 等)及 21 号染色体(D21S1435、D21S1446 等)相关 STR 位点均出现三峰异常模式;经家系 STR 比对验证,该异常峰型符合特定遗传成分特征:胎儿携带 1 种母

源配子成分及 2 种不同父源配子成分的两种不同细胞系,具体表现为 STR 位点母源等位基因与两种父源等位基因的峰高比约为 2:1:1,呈现典型四倍体特征(见图 3A)。针对性染色体位点的分析显示,X 染色体(DXS6809、XHPRT)及 Y 染色体(ZFXY)相关位点均未出现异常峰型或比例失衡,据此可推断胎儿的两种细胞系均为 XY 核型(见图 3B)。



图2 超声心动图提示胎儿心内结构复杂畸形

A:心脏四腔心切面;B:动脉导管反向血流提示肺动脉闭锁可能;C:间隔缺损伴主动脉骑跨

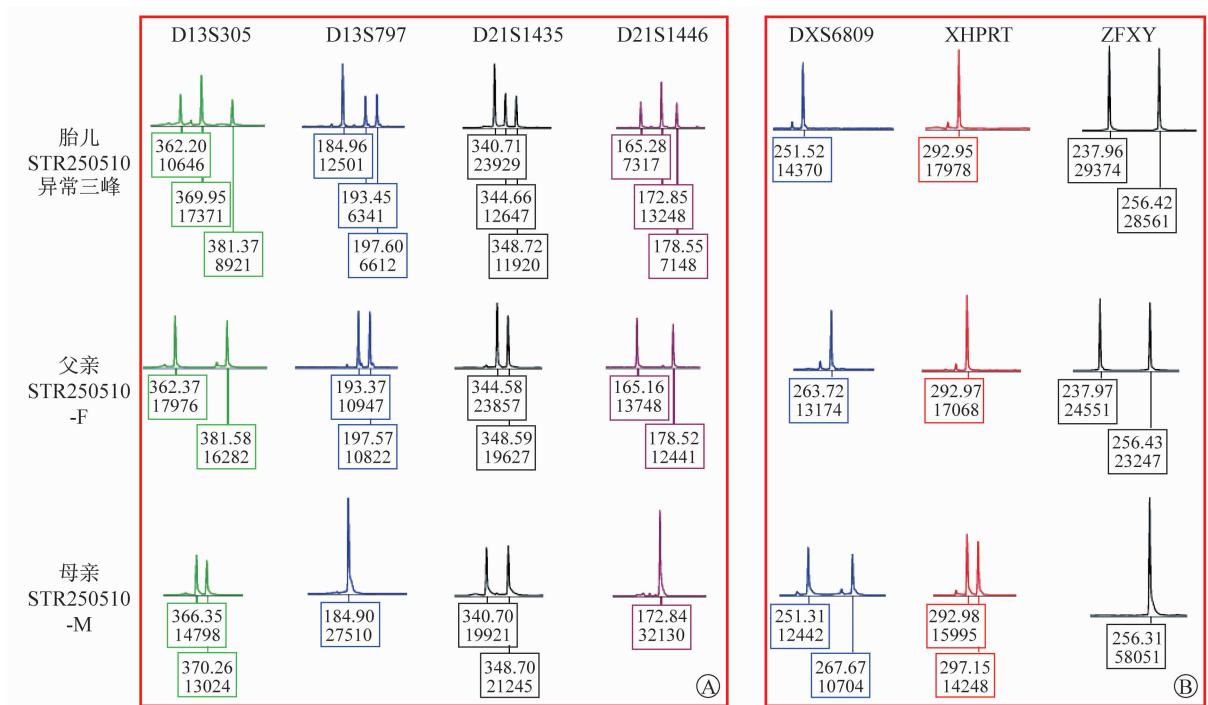


图3 胎儿13、21号染色体STR峰型结果异常

A:家系STR位点比对提示羊水标本无母源污染,胎儿染色体具有2种不同父源配子,1种母源配子的三峰现象,峰高比约2:1:1;B:提示胎儿的两种细胞系均为XY核型

2.3 CMA检测及染色体核型结果 CMA结果为arr chi (X, Y)×1, (1-22)×2 [0.5]/(X, Y)×1, (1-22)×2 [0.5],确诊为46,XY/46,XY异源嵌合体,两种细胞系嵌合比例约各占50%,无致病性CNV(见图4)。图4A的Weighted Log2 Ratio图显示全基因组拷贝数状态。箭头指示的彩色信号点为CMA探针信号比值分布,中间蓝色波动曲线代表探针信号比值的中值所对应的染色体拷贝数。从基因组拷贝数来看,该样品表现为正常二倍体男性。图4B的Allele Difference图展示等位基因差异。

基因组染色体表现为三条线(1,0,-1)与五条线(1,0.5,0,-0.5,-1)的间断性的分布,提示该样品由两种不同基因组的细胞系组成,三条线区段为两种细胞系相同的单体型,五条线区段为两种细胞系不同的单体型。图4C的BAF图展示B等位基因频率。与上面4A、4B图基本相似,也表现为三条线与五条线的间断性的分布,提示该样品由两种不同基因组的细胞系组成,三条线区段为两种细胞系相同的单体型,五条线区段为两种细胞系不同的单体型。综上分析:结果表明该样品由两种遗传背景不同的

46,XY 细胞系构成,此现象可能源于孤雌生殖后双 Y 配子受精,其嵌合比例可根据信号强度估算为

50%<sup>[5,6]</sup>。羊水细胞染色体核型为 46,XY。

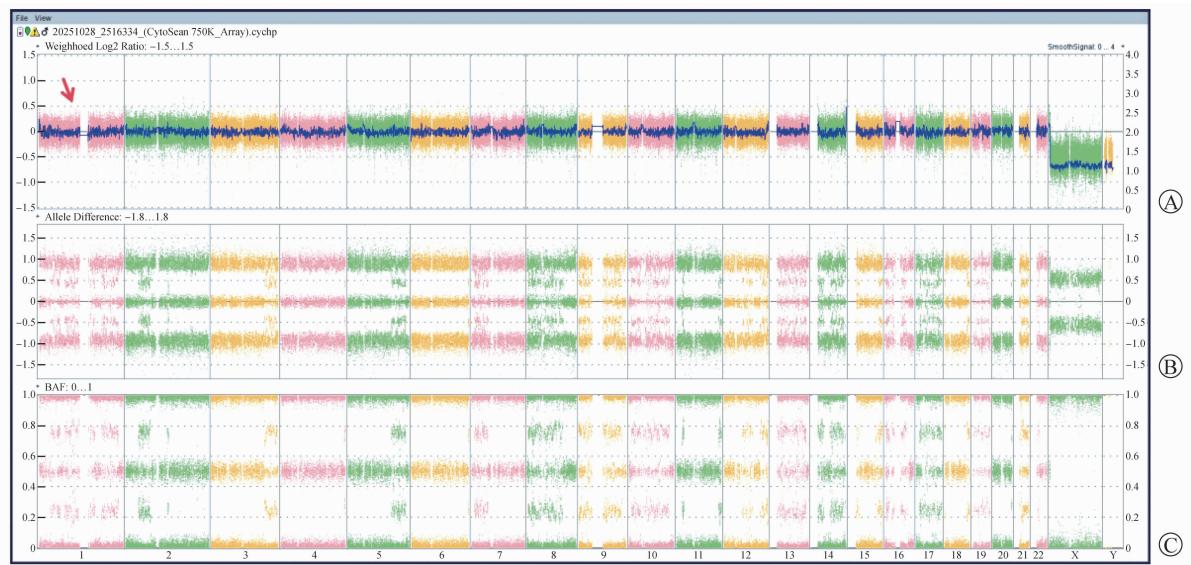


图 4 CMA 分析提示 46,XY/46,XY 体细胞嵌合现象

A: Weighted Log2 Ratio 图:显示全基因组拷贝数状态。Y 轴范围-1.5 至 1.5。B: AlleleDifference 图:展示等位基因差异。

C: BAF 图:展示 B 等位基因频率,是诊断核心。Y 轴范围 0 至 1

2.4 Sanger 测序结果 该样本分析到 TTC7A 基因有 2 个杂合变异:c. 2450\_2451del 杂合突变,导致氨基发生移码突变(p. Gln817ArgfsTer17),在 1475 号核苷酸由胞嘧啶 C 变为腺嘌呤 A(c. 1475C>A)的杂合突变,导致第 492 号氨基酸由丙氨酸变为天冬氨酸(p. Ala492Asp)。结合先证者 WES 报告分析:c. 2450\_24S1del(exon20, NM\_020458.4),导致氨基酸改变 p. Gln817ArgfSTer17,为移码突变。根据 ACMG 指南,该变异初步判定为疑似致病性变异(likely pathogenic, LP) PVS1 + PM2 \_ Supporting; PVS1:该变异为移码变异,可能导致基因功能丧失; PM2\_Supporting:在正常人群数据库中的频率为 0.000641;文献数据库未有该位点的相关性报道,ClinVar 数据库无该位点致病性分析结果;经家系验证分析,胎儿之父该位点无变异,胎儿之母该位点杂合变异(见图 5A);c. 1475C>A (exon12, NM\_020458.4),导致氨基酸改变 p. Ala492AsP,为错义突变。根据 ACMG 指南,该变异初步判定为临床意义未明(uncertain, VUS) PM2 \_ Supporting + PM3;PM2\_Supporting:在正常人群数据库中的频率极低;PM3:隐性遗传病,与另一个致病疑似致病

变异反式存在(与另一个致病疑似致病突变组成复合杂合);蛋白功能综合性预测软件 REVEL 预测结果为不确定;经家系验证分析,胎儿之父该位点杂合变异,胎儿之母该位点无变异(见图 5B)。

2.5 诊断及治疗 综合上述结果,确诊胎儿为 46,XY/46,XY 异源嵌合体合并 TTC7A 基因复合杂合变异。该诊断提示其预后极差,家属最终选择终止妊娠。

### 3 讨论

异源嵌合体是指个体体内存在两种及以上源自不同受精卵的细胞系。现有文献证实的人类四配子异源嵌合体中,已明确 3 种形成途径:一是两个胚胎融合<sup>[9]</sup>,二是卵子与第二极体双受精<sup>[9]</sup>,三是母亲生殖细胞经孤雌分裂产生两个相同配子后发生双受精<sup>[10]</sup>。从基因特征看,两个胚胎融合者携带各两个不同的父源和母源等位基因;卵子与第二极体双受精者在染色体着丝粒远端位点呈现母源两个不同等位基因<sup>[11]</sup>。结合本病例核型 46,XY/46,XY,STR 与 CMA 提示 1 种母源 +2 种父源特征,我们推测其形成机制可能为:母亲生殖细胞经孤雌分裂形成两

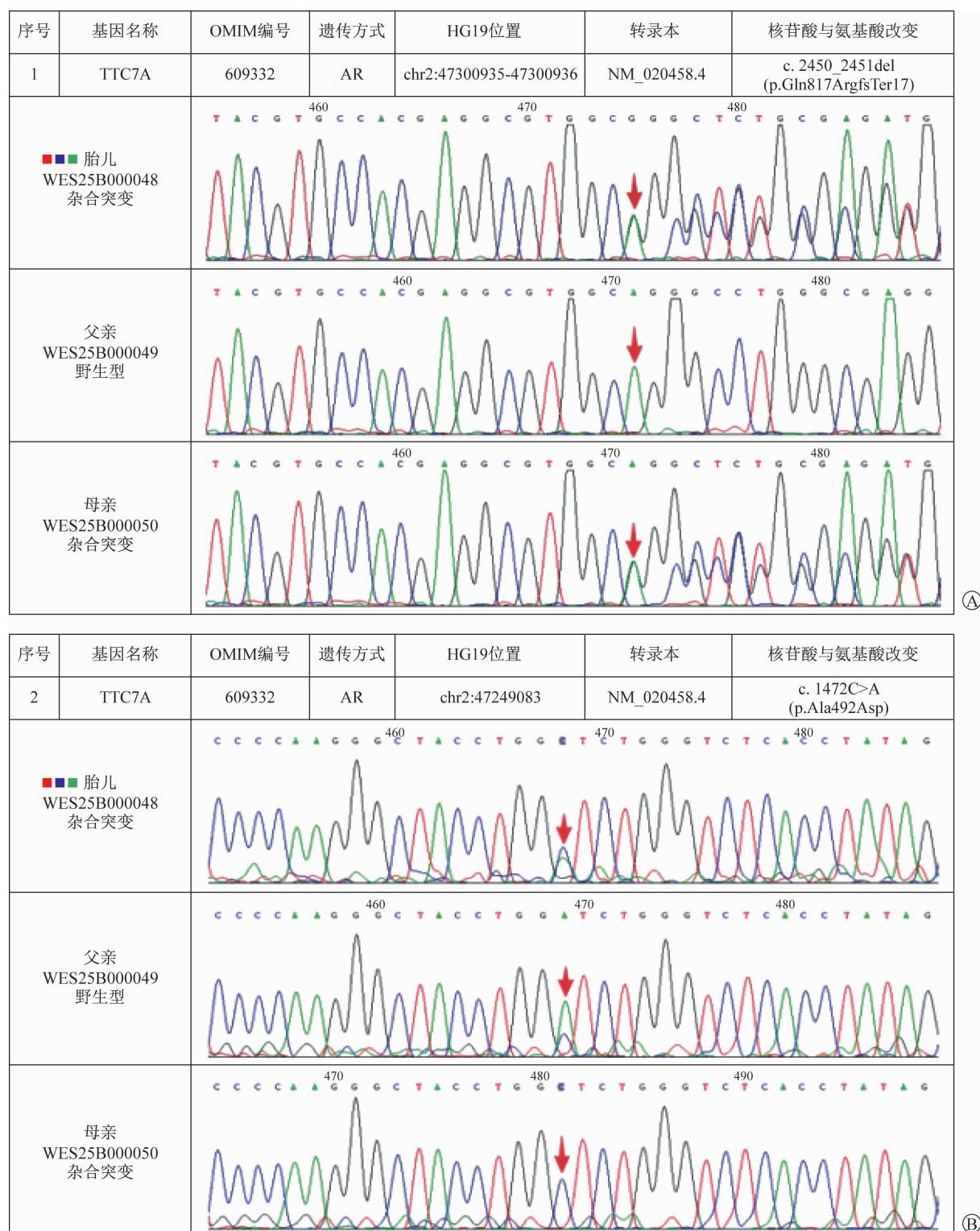


图 5 Sanger 测序验证胎儿 TTC7A 基因复合杂合变异

A: 胎儿变异基因位点 c. 2450\_2451del (p. Gln817ArgfsTer17) 遗传自母亲;

B: 胎儿变异基因位点 c. 1475C&gt;A (p. Ala492Asp) 遗传自父亲

个相同配子,同一父亲的两个 Y 染色体基因型不同的精子分别与上述两个卵子发生双受精,随后在受

精后 3~5 天的 2~8 细胞期,两个合子的卵裂球融合形成单一胚胎,体内保留两种 46, XY 细胞

系<sup>[3,10]</sup>,嵌合比例取决于融合时两个合子的细胞数量。Boklage 等<sup>[7]</sup>通过胚胎发育模拟实验证实,≤8 细胞期的早期胚胎融合可避免免疫排斥反应,且融合后细胞系可均匀分布于全身组织,这也解释了本病例中 CMA 检测到全基因组均一嵌合(50%)的原因。另外,Chen 等<sup>[3]</sup>报道的 1 例 46,XY/46,XY 嵌合体为两个不同胚胎融合,进一步证实该类嵌合体形成途径的多样性。

异源嵌合体的预后主要取决于两方面:一是是否合并致病性 CNV 或单基因病,二是嵌合细胞系在性腺组织中的分布比例。相较于 46,XX/46,XY 嵌合体,46,XY/46,XY 同性嵌合体因无性别染色体冲突,检出率更低<sup>[12,13]</sup>,且无真两性畸形风险。Laursen 等<sup>[14]</sup>指出,46,XX/46,XY 嵌合体患者表型谱从正常生殖器到生殖器模糊不等,常见不孕。此外也有研究<sup>[15-17]</sup>发现,XX/XY 嵌合体者血样、精液、颊黏膜及皮肤等不同组织中细胞系分布存在差异。鉴于本病例与文献<sup>[3]</sup>报道的病例均通过 CMA 未检出致病性 CNV,且文献<sup>[3]</sup>中 46,XY/46,XY 嵌合体胎儿出生后表型正常,表明该类型嵌合体本身应该不直接导致严重异常。此外,参考 46,XX/47,XY 嵌合体患者智商多数正常的报道<sup>[18]</sup>及 46,XY/46,XY 嵌合体未见致病性 CNV 时表型可能正常<sup>[3]</sup>,我们可合理推测 46,XY/46,XY 嵌合体的认知功能可能不受严重影响。

本病例合并 TTC7A 复合杂合变异,该基因变异可导致胃肠道缺陷联合免疫缺陷综合征 (gastrointestinal defects and immunodeficiency syndrome, GIDID),其核心表现为多灶性肠闭锁、室间隔缺失、肠黏膜损伤伴钙化,常引发反复肠梗阻需手术干预且预后极差<sup>[19]</sup>,多数患者出生后 1 个月内死亡;同时存在 T/B 细胞减少、无丙种球蛋白血症,患者易反复感染,还可累及胸腺、肝脏、肺部等多器官<sup>[20,21]</sup>。在病理层面,最近有研究揭示<sup>[22,23]</sup> TTC7A 突变相关肠病的病理表现呈谱系分布,其特征为中性粒细胞性结肠炎、全胃肠道显著的固有层嗜酸性粒细胞浸润、上皮结构异常,以及肠闭锁处黏膜肌层肥厚伴梭形细胞结节;并通过免疫组化分析提示该结节为闭塞黏膜及残留肌层,此外,还发现

部分患者合并萎缩性胃炎。

基于 ACMG 评分指南、ClinGen(2024)共分离证据(PP1/PP4)评分体系<sup>[24]</sup>及临床表型关联性证据,本研究对病例中 TTC7A 基因两个复合杂合变异的致病性进行系统评级,其中 c. 2450\_2451del(p.Gln817ArgfsTer17) 变异作为移码突变可导致蛋白质翻译提前终止(PVS1),且在正常人群数据库中频率极低(PM2\_Supporting),为可能致病性变异;而 c. 1475C>A(p. Ala492Asp),其在正常人群中频率极低(PM2\_Supporting),且两次妊娠均与上述疑似致病变异构成隐性遗传模式下的复合杂合子(PM3),患者临床表现与 TTC7A 基因缺陷相关的 GIDID 综合征高度吻合,符合家系共分离证据(PP1-M),虽目前缺乏明确的功能实验证及独立病例报道,暂不能升级为 LP,但 PM3 与 PP1-M 的组合证据推测此变异为临床意义未明偏可能致病倾向,临床决策中需重点关注。综上,胎儿严重表型可能为上述两个复合杂合变异导致,本研究的致病性评级结果为临床遗传咨询及再发风险评估提供了精准的分子遗传学方向及依据。

从检测技术角度看,本病例诊断凸显了针对疑似存在单基因遗传病风险、嵌合体或复杂基因组异常的产前诊断病例,采用 STR+CMA 或基因组拷贝数变异测序技术 (copy number variation sequencing, CNV-seq) + 单基因验证联合策略的必要性。需明确的是,并非所有产前诊断均需直接引入单基因验证,目前 STR+CMA(或 CNV-seq)已成为常规产前遗传检测策略,而单基因验证的加入需基于临床指征与前期检测结果的导向。一方面,STR 技术可通过家系比对排除母体污染,并识别双父源等位基因特征,为异源嵌合体判定提供直接证据<sup>[25]</sup>,且成本较低,适宜作为 CMA(或 CNV-seq)检测前的样本质量验证手段,保障后续检测结果的可靠性;另一方面,CMA 尤其单核苷酸多态性芯片可通过 BAF 值波动精准量化嵌合比例,避免核型分析对<10%~20% 低比例嵌合的漏诊,还能同步检测单亲二体及基因组纯合区域<sup>[26]</sup>,而 CNV-seq 在全基因组范围内覆盖更均匀、检测通量高且成本相对较低,更适合大规模产前普筛<sup>[27,28]</sup>,二者可根据是

否需排查嵌合或单亲二体等临床需求灵活选择。值得注意的是 CMA 和 CNV-seq 均无法检测平衡易位、倒位及单基因点变异。因此,当临床高度怀疑单基因遗传病,或 CMA/CNV-seq 提示相关基因区域存在异常时,需进一步通过 Sanger 测序或 WES 进行单基因变异精准验证,弥补 CMA 与 CNV-seq 在点变异检测上的不足,确保诊断的全面性与准确性。

在遗传咨询方面,针对胎儿确诊 46,XY/46,XY 异源嵌合体合并 TTC7A 基因复合杂合变异的家庭,胎儿多发畸形的主要病因是 TTC7A 基因复合杂合变异所致的 GIDID,该疾病预后极差,是本次妊娠决策的关键依据;而 46,XY/46,XY 异源嵌合体本次检测未发现致病性 CNV,文献<sup>[3]</sup>显示其不合并其他致病变异时通常不引发严重表型,但因极为罕见,胎儿远期性腺发育、肿瘤易感性等健康风险仍需长期随访监测。关于再发风险,TTC7A 基因变异为常染色体隐性遗传,经 Sanger 测序验证,母亲携带 c.2450\_2451del 变异,父亲携带 c.1475C>A 变异,未来每次妊娠胎儿患病概率为 25%,为无症状携带者的概率为 50%,完全正常概率为 25%,该风险与本次嵌合体无关;本例异源嵌合体可能由孤雌分裂后双受精再融合等偶发机制导致,非亲代遗传,再次发生风险极低,与普通人群无显著差异,不作为再生育决策主要顾虑。在产前诊断策略方面,若再次妊娠,我们建议首选胚胎植入前遗传学检测( preimplantation genetic testing, PGT)<sup>[29]</sup>,可从源头规避患病胚胎植入;若自然妊娠,孕中期需行羊膜腔穿刺,采用组合检测策略,利用 STR 分析及 CMA 筛查胚胎融合相关嵌合体,同时经 Sanger 测序或家系靶向测序针对性检测 TTC7A 基因,后者是明确胎儿是否患病的核心依据。

综上所述,本研究确诊一例推测孤雌分裂后双受精再融合形成的 46,XY/46,XY 异源嵌合体,并首次报道其合并 TTC7A 基因复合杂合变异。联合 STR、CMA 与 Sanger 测序是精准诊断此类复杂病例的关键。胎儿严重表型主要归因于 TTC7A 变异所致的 GIDID,而异源嵌合体本身未见致病性 CNV 时预后相对良好。该病例为罕见嵌合体的形成机制、检测策略及遗传咨询提供了重要依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] MALAN V, VEKEMANS M, TURLEAU C. Chimera and other fertilization errors [J]. Clinical Genetics, 2006, 70(5): 363-373.
- [2] BIESECKER L G, SPINNER N B. A genomic view of mosaicism and human disease [J]. Nature Reviews Genetics, 2013, 14(5): 307-320.
- [3] CHEN L, WANG L, ZENG Y, et al. A prenatal case misunderstood as specimen confusion: 46, XY/46, XY chimerism [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2024, 24:126.
- [4] 荧光定量 PCR 技术在产前诊断中的应用协作组. 荧光定量 PCR 技术在产前诊断中的应用专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(5): 321-324.
- [5] 张文玲, 刘晓婷, 张立文, 等. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用综述 [J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(12): 1110-1113.
- [6] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会, 中国优生科学协会基因诊断与精准医学分会. 拷贝数变异检测在产前诊断中的应用指南 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(9): 901-906.
- [7] BOKLAGE C E. Embryogenesis of chimeras, twins and anterior midline asymmetries [J]. Human Reproduction, 2006, 21(3): 579-591.
- [8] 吴东, 张倩, 高越, 等. 6 例 9p24 区微缺失胎儿的产前诊断与遗传学分析 [J]. 中华围产医学杂志, 2022, 25(2): 117-121.
- [9] GREEN A J, BARTON D E, JENKS P, et al. Chimaerism shown by cytogenetics and DNA polymorphism analysis [J]. J Med Genet, 1994, 31(10): 816-817.
- [10] GILTAY J C, BRUNT T, BEEMER F A, et al. Polymorphic detection of a parthenogenetic maternal and double paternal contribution to a 46, XX/46, XY hermaphrodite [J]. American Journal of Human Genetics, 1998, 62(4): 937-940.
- [11] BONTHON D T, STRAIN L, DEAN J C S. Amalgamation of in vitro fertilized embryos, resulting in birth of a true hermaphrodite chimera [J]. American Journal of Human Genetics, 1997, 61(Suppl): A147.
- [12] YU N, KRUSKALL M S, YUNIS J J, et al. Disputed maternity leading to identification of tetragameticchimerism [J]. New England Journal of Medicine, 2002, 346(20): 1545-1552.
- [13] DREXLER C, GLOCK B, VADON M, et al. Tetragameticchimerism detected in a healthy woman with

- mixed-field agglutination reactions in ABO blood grouping [J]. Transfusion, 2005, 45(5): 698-703.
- [14] LAURSEN R J, ALSBJERG B, VOGEL I, et al. Cases of successful in vitro fertilization treatment for oligozoospermic men with 46,XX/46,XY mosaicism[J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2018, 35(7): 1325-1328.
- [15] 张洪歌,杨航,姜跃方,等. STR分型技术在一宗寻亲案中嵌合体法医学分析中的应用[J]. 刑事技术,2023, 48(2):166-171.
- [16] FUMOTO S, HOSOI K, OHNISHI H, et al. Chimerism of buccal membrane cells in a monochorionic dizygotic twin[J]. Pediatrics, 2014, 133(4): e1097-e1100.
- [17] RODRIGUEZ-BURITICA D, ROJNUANGNIT K, MESSIAEN L M, et al. Sex-discordant monochorionic twins with blood and tissue chimerism[J]. American Journal of Medical Genetics Part A, 2015, 167(4): 872-877.
- [18] 贾静,唐红菊,何梦舟,等. 46,XX/46,XY嵌合体性发育异常诊治进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2017, 25(8): 5-7.
- [19] AVITZUR Y, GUO C, MASTROPAOLO L A, et al. Mutations in tetratricopeptiderepeat domain 7A result in a severe form of very early onset inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2014, 146(4): 1028-1039.
- [20] FERNANDEZ I, PATEY N, MARCHAND V, et al. Multiple intestinal atresia with combined immune deficiency related to TTC7A defect is a multiorganpathology: study of a French-Canadian-Based cohort[J]. Medicine, 2014, 93(29): e327.
- [21] MOU W, YANG S, GUO R, et al. A novel homozygous TTC7A missense mutation results in familial multiple intestinal atresia and combined immunodeficiency[J]. Front Immunol, 2021, 12:759308.
- [22] DANNHEIM K, OUAHED J, FIELD M, et al. Pediatric gastrointestinal histopathology in patients with tetratricopeptiderepeat domain 7A (TTC7A) germline mutations: a rare condition leading to multiple intestinal atresias, severe combined immunodeficiency, and congenital enteropathy[J]. Am J Surg Pathol, 2022, 46(6):846-853.
- [23] CHEN J, CHEN M, LIN Y, et al. Meconium peritonitis in multiple intestinal atresia with combined immune deficiency caused by a TTC7A mutation: a case report[J]. SAGE Open Med Case Rep, 2024, 12:1-4.
- [24] BIESECKER L G, BYRNE A B, HARRISON S M, et al. ClinGen Sequence Variant Interpretation Working Group. ClinGen guidance for use of the PP1/BS4 co-segregation and phenotype specificity criteria for sequence variant pathogenic classification [J]. Am J Hum Genet, 2024, 111: 24-38.
- [25] 翁海松,陈芳. 亲子鉴定中胚胎融合嵌合体1例[J]. 法医学杂志,2017, 33(4): 448-451.
- [26] 广东省精准医学应用学会. 产前遗传学诊断拷贝数变异和纯合区域数据分析解读及报告规范[S]. 广州:广东省精准医学应用学会,2020.
- [27] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组,等. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志,2019, 36(4): 293-296.
- [28] 中国预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组,等. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用指南(2023)[J]. 中华妇产科杂志,2023, 58(8): 565-574.
- [29] 中国遗传学会遗传咨询分会,中国医师协会医学遗传医师分会生殖遗传学组,出生缺陷防控协同创新共同体,等. 胚胎植入前遗传学检测的遗传咨询专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(12):899-909.

(收稿日期:2025-11-14)

编辑:姚红霞