

胎儿先天性白内障产前超声诊断及遗传咨询

何薇¹ 张玉兰² 吴菁¹

(1. 广东省妇幼保健院 广州医学院附属广东省妇儿医院 医学遗传中心, 广东 广州 510010;

2. 广东省妇幼保健院 广州医学院附属广东省妇儿医院 超声诊断科, 广东 广州 510010)

【摘要】 目的 探讨胎儿先天性白内障的产前遗传咨询, 产前诊断方法, 评估胎儿预后。**方法** 临床中及文献报道的胎儿先天性白内障病例分析。**结果** 已知的先天性白内障相关基因不一定对应致病表型, 先天性白内障具有高度的遗传异质性, 基因型和表型的关系还有待于探讨。**结论** 目前产前超声是诊断胎儿先天性白内障的唯一影像学检查手段, 可对胎儿期白内障进行筛查。先天性白内障的治疗提倡早诊断、早治疗。

【关键词】 胎儿先天性白内障; 遗传咨询; 产前超声检查

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** B

白内障是指晶状体混浊, 透明度下降, 进入眼内的光线减少, 从而影响了视力。医学上将出生时或出生后第一年发生的晶状体部分或全部混浊称为先天性白内障, 本文将 1 例产前超声诊断为先天性白内障的病例报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 孕妇 30 岁, G1P0, 孕 24⁺ 周, 孕妇及其丈夫无先天性疾病、无遗传性家族史。孕 20⁺ 周唐氏综合征筛查低风险, 孕 24⁺ 周外院超声提示: 双顶径、头围、腹围和股骨长均与孕周相符, 胎儿双眼高回声区, 可疑先天性白内障; 胎儿左脚姿势异常; 永存左上腔静脉。

1.2 超声诊断 孕 24⁺ 周本院超声提示: 胎儿双眼球内未探及正常晶状体回声, 仅探及实性高回声团, 左侧大小约 5 mm × 5 mm, 右侧大小约 5 mm × 5 mm (见图 1、2), 胎儿双眼球内高回声团——先天性白内障可能; 胎儿左足内翻声像; 胎儿永存左上腔静脉。



图 1 胎儿双眼球内高回声团超声成像



图 2 胎儿颜面部三维超声成像

1.3 随访 夫妇双方决定终止妊娠, 引产尸检病理报告提示: 双侧瞳孔区晶体呈白色混浊, 且接近于全部混浊; 左足内翻; 永存左上腔静脉。尸检报告证实该患儿为先天性白内障。

2 讨论

白内障是指晶状体混浊, 透明度下降, 进入眼内

的光线减少,从而影响了视力。医学上将出生时或出生后第一年发生的晶状体部分或全部混浊称为先天性白内障,其发病率在新生儿中约为0.01%~0.06%,在全世界儿童致盲疾患中约占10%,而其中约1/3是可遗传的^[1]。

2.1 病因 先天性白内障的病因复杂,有环境因素(非遗传因素)和遗传因素两大类^[2,3]。遗传性的先天性白内障约占1/3,其因素包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和性连锁遗传。最常见的为常染色体显性遗传;常染色体隐性遗传只有少数报道,其中绝大多数与某些先天性代谢异常有关;X连锁遗传多数为隐性遗传,均是某些多系统异常综合征的一个组成部分^[4]。非遗传性的先天性白内障是因在胚胎发育过程中由于局部或全身障碍引起的晶状体混浊。可能因素包括:孕期胎儿宫内病毒感染,如早孕期感染风疹病毒;代谢障碍,如母体妊娠期糖尿病、甲亢、贫血、低钙、低维生素A、晚期缺氧等;新生儿代谢紊乱如低血糖、甲状旁腺功能低、半乳糖血症等;理化因素,如出生后因各种危重疾病长时间吸入高压氧、接触射线等^[5]。

2.2 遗传学 到目前为止已发现40多种致病基因和上百个突变位点与先天性白内障有关。如常染色体显性遗传型全白内障基因定位于16q22.1-q22.3,核性白内障染色体基因定位于2q33-q35,前极性白内障基因定位于14q24-qter,常染色体隐性遗传GALT基因定位于9p13,X性连锁遗传NHS基因定位于Xp22.13等^[6]。

已知的先天性白内障相关基因不一定对应致病表型,可能是一个新的致病基因突变导致此家系疾病发生,先天性白内障具有高度的遗传异质性。任何与晶状体发育和分化有关的基因突变都可形成先天性白内障,表现型相同的先天性白内障可由位于不同染色体上的不同致病基因或同一基因的不同突变点造成,而相同基因的同一突变可形成不同的表型基因型和表现型的关系尚不明确。

文献中一个较大的家系报道显示,2家系38人中20人发病,通过遗传系谱分析均为四代常染色体

显性遗传,未发现染色体畸变情况,但未进行先天性白内障相关基因位点检测^[7]。另一先天性白内障家系报道显示,家系成员23名,包括7名患者,11名正常家系成员及9名配偶,研究是提取外周血基因组DNA,选取与已知常染色体显性遗传的先天性白内障的候选基因,并筛查这些个基因是否为此家系的致病基因,研究结果提示,候选基因不是该家系的遗传致病基因^[8]。

先天性白内障的临床表型和遗传特征均相当复杂,基因型和表型的关系还有待于探讨,目前研究显示决定人类晶状体发育的基因可能不单是某条染色体上的某个基因,而是一套由多条染色体上的多个基因位点组成的一套“基因密码”。

2.3 治疗方法 纯合子常染色体显性遗传先天性白内障患者,在出生时即表现为完全性白内障,而杂合子常染色体显性遗传先天性白内障患者表现为出生后逐渐发展的白内障,若发现和治疗不及时,可最终发展为完全性白内障而导致失明。因此先天性白内障的治疗提倡早诊断、早治疗,这对挽救视功能、恢复视力十分重要,治疗以手术为主^[9,10]。

2.4 产前诊断方法 目前诊断仍以症状学诊断为主。产前超声是诊断胎儿先天性白内障的惟一影像学检查手段,可对胎儿期白内障进行筛查。

超声观察胎儿眼部主要通过冠状切面、正横切面及旁矢状切面显示。在冠状切面,可见胎儿眼眶、晶状体、眼睑;正横切扫查,应尽可能显示左右对称的眼眶,由前向后依次可见边缘强回声环,内部为无回声的晶状体、玻璃体、球后三角区;在左右旁矢状切面,可显示眼眶、晶状体、玻璃体及球后三角区^[11]。胎儿先天性白内障的超声特征包括:晶状体完全呈强回声、晶状体表现为双环征和晶状体中央出现强回声。

2.5 预后及遗传咨询意见 排除染色体异常,先天性白内障胎儿出生若及时进行治疗,则预后相对较好。先天性白内障致病基因筛查和定位较困难,目前暂时无法实现在基因水平对可疑先天性白内障胎儿进行产前诊断。

近年来,随着分子生物学技术的进展,尤其是基因测序、基因重组、转基因动物模型及基因芯片等技术的应用,大大提高了先天性白内障致病基因筛查和定位的效率,有助于对先天性白内障的发病机制及分子学机制的研究。今后有可能实现,通过对胎儿期疾病基因的筛选,将疾病诊断提前到胎儿期,这将是先天性白内障遗传家族史患者的福音。

参考文献

- [1] I Lambert SR, Drack AV. Infantile cataract[J]. Surv Ophthalmol, 1996, 4: 427-428.
- [2] Wirth MG, Russell Eggitt IM, Craig JE, et al. Aetiology of congenital and paediatric cataract in an Australian population [J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(7): 782-786.
- [3] Nandrot E, Slingsby C, Basak A, et al. Gamma-D crystallin (CRYGD) mutation causes autosomal dominant congenital cerulean cataracts [J]. J Med Genet, 2003, 40(4): 262-267.
- [4] Juan BU, Kan-xing Zhao. The advancement of congenital cataract in molecular mechanism [J]. International Journal of Ophthalmology, 2005;5(5): 973-977.
- [5] Holmes JM, Leske DA, Burke JP, et al. Birth prevalence of visually significant infantile cataract in a defined U. S. population [J]. Ophthalmic Epidemiol, 2003, 10(2): 67-74.
- [6] 李凤鸣. 眼科全书: 中册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1574-1575.
- [7] 马雪花, 许婷婷, 苑园, 等. 先天性遗传性白内障 2 家系 20 例病例调查分析[J]. 中国中医眼科杂志, 2011, 21(4): 217-218.
- [8] 任梅, 杨新光, 王欣荣. 先天性白内障一家系的致病基因初步筛查[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2014, 22(2): 12-15.
- [9] 杨莹莹, 何湘珍, 刘嘉毅. 先天性白内障的手术治疗进展[J]. 临床眼科治疗杂志, 2008, 16(6): 565-569.
- [10] 王利华, 马鲁新. 先天性白内障治疗的研究进展(续)[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2008, 16(3): 142-143.
- [11] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 421.

(收稿日期: 2014-07-16)

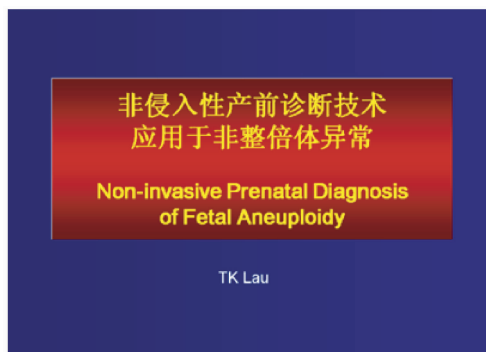
编辑: 刘邓浩

· 视频导读 ·

非侵入性产前诊断技术应用于非整倍体异常

刘子建

(中华胎儿医学基金会 主席)



现在常用的侵入性产前诊断方法能就胎儿是否有问题给予孕妇一个肯定的答案,但因其具有有创性,会有 0.5%~1% 的可能性至胎儿流产,所以我们不可能要求每个孕妇进行这些检查。

非侵入性产前诊断主要就是利用孕妇血清中游离胎儿 DNA 片段,早在 1997 年的《Lancet》杂志就发表了一篇文章,文章中提到怀有男胎的孕妇的血清和血浆里其实可以找到 Y 染色体的信号,第一次证明了其实孕妇血清里面含有很多胎儿的

DNA 片段,依此我们就可以进行很多产前诊断,譬如说胎儿性别的鉴定等。该视频就从多个角度介绍了 NIPT 在产前诊断中的应用。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2014.04.015