

# CMA 诊断部分性葡萄胎 1 例

石晓梅 谢英俊 勾晨雨 周祎 黄轩 方群

(中山大学附属第一医院 胎儿医学中心, 广东 广州 510080)

【中图分类号】 R714.53 【文献标识码】 B

## 1 病史摘要

患者女, 31 岁, G3P1, 孕 14<sup>+5</sup> 周, 因“B 超发现胎儿多发异常 2 天”入院。平素月经规则, 末次月经: 2013 年 02 月 24 日。停经 7<sup>+</sup> 周 B 超提示“宫内妊娠单活胎, 如孕 7<sup>+</sup> 周”; 停经 13<sup>+1</sup> 周当地 B 超示“宫内妊娠如孕 12<sup>+</sup> 周, 胎儿颅脑内异常声像, 无回声区 16 mm×5 mm, 胎囊与宫壁内见无回声区 23 mm×8 mm”。停经 14<sup>+3</sup> 周本院 B 超复查示“胎儿发育如 14 周, 多发异常: 头面部异常, 全前脑, 眼距窄, 鼻骨缺失, 全身皮下软组织水肿, 心脏异常, 右心发育不良综合征, 胎心 150 bpm, 胎盘内见大小不能液性暗区, 最大径 10 mm, 考虑部分性葡萄胎”。当天查血 HCG: 104 147 mIU/ml。孕期平顺, 无特殊不适。

入院体检: 全身皮肤及黏膜无黄染, 甲状腺不肿大, 未闻及血管杂音, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。各瓣膜区听诊无异常, 肝脏肋下未触及。生理反射正常, 病理反射未引出。体温 36.9℃, 脉搏 79 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 103/65mmHg。专科检查: 胎心音未闻及。辅助检查: 胸片、心电图、血常规、出凝血常规、生化等检查未见异常。

入院当天复查 B 超提示未见胎心搏动, 予引产一死婴, 外观见内脏外翻, 生殖器呈男性外观, 胎盘面肉眼未见明显葡萄样组织。取胎盘组织送检病理, 结果显示水泡样胎块。胎盘组织及胎儿皮肤送检 CMA (Affymetrix HD), 结果均显示 aar13q11-q31.3(19436, 286-115107, 733)×3; (XX)×1。见图 1。

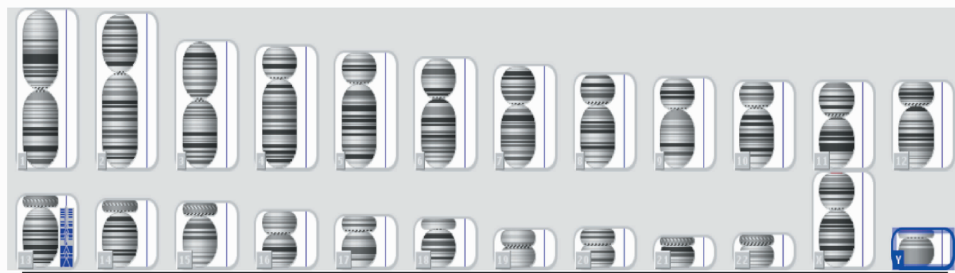


图 1 CMA 结果: 蓝色表示重复

## 2 讨论

传统意义上, 将葡萄胎分为完全性葡萄胎 (complete hydatidiform mole, CHM) 及部分性葡萄胎 (partial hydatidiform mole, PHM)。CHM 显微镜下表现为弥漫性滋养细胞增生、间质水肿、无胚胎及胎儿组织。PHM 显微镜下可见部分绒毛水肿, 滋养细胞增生程度较轻, 且常局限于合体滋养细胞, 间质内可见胎源性血管。此外, 还可见胚胎和胎

膜的组织结构。在临床实践中, 有时病理检查难以区分两者, 染色体分析是区分两者的一个重要方法。CHM 的染色体核型为二倍体, 均来自父系, 其中 90% 为 46XX, 由 1 个细胞核基因物质缺失或失活的空卵与 1 个单倍体精子 (23X) 受精, 经自身复制为二倍体 (46XX); 另有 10% 核型为 46XY, 认为系由 1 个空卵分别和 2 个单倍体精子 (23X 和 23Y) 同时受精而成。部分性葡萄胎的核型 90% 以上为三倍体, 最常见的核型是 69XXY, 其余为 69XXX 或

69XYY,为1个卵子和2个精子受精所致或单个卵子与二倍体精子受精,但也有存在非三倍体PHM的报道<sup>[1]</sup>。

传统的细胞遗传学G显带染色体分析技术,存在细胞培养失败,细胞培养耗时以及分辨率低及胎儿死亡后细胞培养困难等缺点。目前国内外学者已用流式细胞仪技术(flow cytometre,FCM)、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)、多重PCR(multiplex polymerase chain reaction)等技术对胎盘组织进行核型检测,成功鉴别葡萄胎类型<sup>[2-5]</sup>。

基因芯片CMA(chromosomal microarray analysis)是近年来发展迅速的一种技术,结合了比较基因组杂交技术(CGH)、微阵列芯片技术(micro-array)及单核苷酸多态性(SNP-array)的优势,在分子遗传学中广泛应用于全基因组水平的拷贝数分析。目前array-CGH多用于产前诊断和先天性疾病诊断,尚未有报道其在葡萄胎诊断与鉴别诊断中的运用。

本病例产前B超提示胎儿部分性葡萄胎可能,引产后可见死婴内脏外翻,送检胎盘病理示水泡样胎块,部分性葡萄胎临床诊断明确。胎盘组织及胎儿皮肤送检Array-CGH均显示核型为13三体。尽管90%以上的部分性葡萄胎为三倍体,文献也报道存在二倍体及非整倍体情况<sup>[1]</sup>。Jauniaux等<sup>[6]</sup>曾报道1例胎儿染色体核型为13三体的部分性葡萄胎;随后,Recep Has等<sup>[7]</sup>也报道3例胎盘染色体核型均为13三体的部分性葡萄胎。目前关于部分性葡萄胎的胎盘病理过程尚不明确,研究发现绒毛滋养细胞脉管系统分化异常或发育不良可造成滋养细胞排水障碍继而引起滋养细胞水肿<sup>[8]</sup>。胎盘13三体可能造成某些基因的“剂量效应”,造成滋养细胞脉管系统分化异常。目前研究较多的是位于13q12的可溶性血管内皮生长因子受体sFlt-1(Soluble fms-like tyrosine kinase-1),sFlt-1能有效抑制新生血管的形成,其表达异常与复发性流产、妊娠期高血压及胎儿生长受限有关<sup>[9]</sup>。该基因表达异常是否在部分性葡萄胎发生中起一定作用,仍需进一步研究。

近年随着PHM患者发生恶变报道增多,对于PHM认识逐渐深化。第四、五届国际滋养细胞会议

报道PHM恶变率为(平均为5%~8%),低于CHM的恶变率(14.5%)<sup>[10]</sup>。Jauniaux<sup>[6]</sup>与Recep Has<sup>[7]</sup>的研究均提示:胎盘13三体导致的部分性葡萄胎,滋养细胞过度增生不明显,血清总 $\beta$ -HCG多在正常水平,发生持续性滋养细胞疾病可能性低,预后良好。本病例中,患者血清HCG升高不明显,提示预后较好可能。目前仍在随访中,远期预后仍需进一步评估。

#### 参考文献

- [1] Lage JM, Mark SD, Roberts DJ, et al. A flow cytometric study of 137 fresh hydropic placentas: Correlation between types of hydatidiform moles and nuclear DNA ploidy[J]. *Obstet Gynecol*,1992,79:403-410.
- [2] Caroline YL Lai, Kelvin YK Chan<sup>1</sup>, Ui-Soon Khoo<sup>1</sup>. Analysis of gestational trophoblastic disease by genotyping and chromosome in situ hybridization[J]. *Modern Pathology*, 2004, 17:40-48.
- [3] Lipata F, Parkash V, Talmor M. Precise DNA genotyping diagnosis of hydatidiform mole[J]. *Obstet Gynecol*,2010,115(4):784-794.
- [4] Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA. A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions[J]. *Histopathology*,1996,28(2):101-110.
- [5] Dube V, Chun K, Osborne R. Androgenetic complete mole with trisomy 13: Report of a case with microsatellite genotyping and review of the literature[J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(11):776-781.
- [6] Jauniaux E, Halder A, Partington C. A case of partial mole associated with trisomy 13[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998,11:62-64.
- [7] Has R, Ibrahimoglu L, Ergene H. Partial molar appearance of the placenta in trisomy 13[J]. *Fetal Diagn Ther*,2002,17(4):205-208.
- [8] Jauniaux E, Gulbis B, Hyett J, et al. Biochemical analyses of mesenchymal fluid in early pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1998,178:765-769.
- [9] Kakigano A, Mimura K, Kanagawa T. Imbalance of angiogenic factors and avascular edematous cystic villi in a trisomy 13 pregnancy: a case report. *Placenta*. 2013;34(7):628-630
- [10] 宋鸿钊. 滋养细胞肿瘤的诊断和治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983:32.

编辑:宋文颖

(收稿日期:2013-08-01)