

胎儿孤立性轻度脑室扩张的病因学及临床咨询

马媛媛 魏瑗 赵扬玉*

(北京大学第三医院妇产科,北京 100191)

【摘要】 胎儿脑室扩张是最常见的经超声等影像学诊断的颅内异常,其增加胎儿围产期死亡率和新生儿神经系统发育障碍的风险。重度脑室扩张常合并胎儿畸形,预后差,病死率高。胎儿孤立性脑室扩张可能是其他各种神经系统异常在产前的表现,也可能是正常变异,其产前咨询及产科处理非常困难。本文通过对胎儿轻度孤立性脑室扩张的病因学、预后进行综述,为临床咨询提供理论依据。

【关键词】 孤立性脑室扩张;病因学;临床咨询

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

胎儿脑室扩张是最常见的经超声等影像学诊断的颅内异常,其增加胎儿围产期死亡率和新生儿神经系统发育障碍的风险。侧脑室宽度是评价脑室扩张的敏感指标。孕20~40周侧脑室宽度基本保持恒定^[1]。正常胎儿侧脑室的宽度测量值在(6.2±1.2)mm和(7.6±0.6)mm之间^[2],孕期任何时期均不超过10mm。侧脑室扩张(ventriculomegaly VM)是指胎儿侧脑室宽度≥10mm。活产儿中脑室扩张发生的概率0.3%~10%^[3]。如果侧脑室宽度在10~15mm之间,为轻度脑室扩张(MVM);侧脑室宽度≥15mm为重度脑室扩张(SVM)。如果侧脑室扩张不合并超声检测出的其他结构异常,称之为孤立性脑室扩张(IVM);轻度脑室扩张不合并超声能检测出的其他结构异常称为孤立性轻度脑室扩张(IMVM)。脑室扩张合并胎儿结构异常,预后较差,出现新生儿死亡和神经系统发育障碍的风险增加。IVM尤其是IMVM可能是其他各种神经系统异常在产前的表现^[4],也可能是正常变异^[5],其产前咨询及产科处理非常困难。本文通过对胎儿轻度孤立性脑室扩张的病因学、预后进行综述,为临床咨询提供理论依据。

1 孤立性轻度脑室扩张的病因学研究

引起胎儿侧脑室扩张的病因主要有以下4个方面:

①脑脊液流出道梗阻或者脑脊液吸收差,如中脑导水管狭窄;②脑发育异常,如胼胝体缺如等;③脑内破坏性病变,如感染性病变。④其他:脉络丛肿瘤的羊水过多者可引起脑室扩张。常见的原因列举如下。

1.1 染色体异常及遗传综合征 染色体异常及遗传综合征可引起胎儿侧脑室轻度扩张,最常见的21三体综合征、18三体综合征、13三体综合征、45,X、47,XXY、隐性遗传综合征如Meckel-Gruber综合征和Walker-Warburg综合征、常染色体显性遗传综合征如Apert综合征等^[6]。这些胎儿可能并不存在脑脊液循环障碍,有学者认为脑室扩张的原因可能是大脑发育不良引起的脑室被动扩张。VM胎儿染色体异常的发生率3%~12.6%。染色体异常或遗传综合征胎儿可表现出多发性畸形或存在染色体异常软指标,但有时可仅表现为脑室轻度扩张。脑室扩张已经作为孕中期应检查的胎儿染色体异常的软标记之一^[7]。

1.2 胎儿结构异常 VM常合并胎儿中枢神经系统及其他系统的结构异常。60%的SVM合并胎儿畸形^[8],常见的中枢神经系统畸形包括脊柱裂、胼胝体缺失,而非中枢神经系统异常则占有畸形的1/3。轻度VM合并胎儿结构异常的概率在10%~76%^[9,10]。研究表明,正常胎儿期发育依赖于脑脊液的形成和维持一定的压力,脑室扩张脑组织不同程度受压,在血液供给、神经营养等方面受到影响而

导致脑发育受损。脑室扩张的持续和进展可直接导致周围白质的低灌注损伤,引起脑组织局部神经元的丢失和神经细胞轴突变性、突触减少、胶质化和新生儿髓鞘形成延迟等病理改变^[11]。SVM中胎儿存活,并且正常发育到2岁的胎儿只占16%。IVM中胎儿正常发育的概率是62.5%^[12]。

1.3 胎儿宫内感染主要是TORCH感染,尤其是弓形体和巨细胞病毒(CMV)感染,是VM的病因之一。宫内感染导致脑积水的原因是脑脊液通路的炎症以及瘢痕形成。弓形体病可引起中脑导水管狭窄并可累及蛛网膜下腔。巨细胞病毒感染引起的蛛网膜炎可阻碍脑脊液循环。在孤立性SVM病例中更加常见,文献报道其发生率在10%~20%不等,而在MVM病例中,TORCH感染的发生率则较低,为1%~5%^[13]。由于在早期超声检查中胎儿宫内感染的征象不明显,且TORCH检查简便易行,对于IVM患者,建议进行孕妇血清TORCH筛查。

2 孤立性轻度脑室扩张的临床预后

一般认为侧脑室扩张 ≥ 15 mm为重度脑室扩张,即传统意义上的脑积水,其预后不良是毋庸置疑的。而 ≥ 10 mm且 < 15 mm的称为轻度的侧脑室扩张,这部分胎儿远期预后目前仍有争议。大约有11%患者有神经系统发育异常的风险^[2]。Laskin等^[14]系统回顾了577例孤立性脑室扩张病例,其中92.7%的病例存活,对其中485例新生儿进行1个月到10年不等的追踪中,85.2%神经系统发育正常,7.8%轻度发育障碍,7%中重度发育障碍。Gómez-Arriaga^[12]对18例孤立性轻度脑室扩张病例生后(1~8岁)进行神经系统发育评估,结果为:66%表现为社交障碍,56%粗略运动障碍,28%精细运动障碍,39%表现为适应障碍。最近有研究者对25例宫内无进展IMVM新生儿进行至少2年追踪,64%(16/25)完全发育正常,9/25轻度神经系统发育障碍,其中1例表现为人际交往能力障碍-自闭症,另外两例表现为精神神经症状-多动症(ADHD),出现严重神经发育障碍的概率为零。多个研究表明,IMVM与神经系统疾病,包括自闭症,ADHD、学习障碍、和精神分裂症的发病是有关系

的^[15-17]。

Signorelli等^[5]研究对10~12 mm IMVM病例生后进行10年的追踪指出:10~12 mm IMVM为正常变异,不影响神经系统发育。Falip^[18]和Gagliani^[8]研究IMVM中,侧脑室 < 12 mm和12~15 mm发育无异常的概率分别是93%~94%和75%~85%。我国常清贤等^[19]对46例IMVM患儿生后12个月进行BSID神经发育评估,发现侧脑室扩张宽度 > 12 mm的患儿在运动发育、大肌肉运动及手指精细操作技巧的能力等方面较侧脑室宽度 ≤ 12 mm的患儿。因此侧脑室宽度 ≥ 12 mm是IMVM预后不良一个危险因素。对于IMVM患儿生后仍需严密随访,尤其是对孕期侧脑室宽度 ≥ 12 mm患儿,早期进行神经系统发育评估,延长随访时间,早发现早治疗,监测病情转归,减少不良结局的发生。

孕期脑室扩张大小是动态变化的,据文献报道29%自行消失,57%孕期保持稳定,14%呈现进行性扩张。Ouahba等^[20]对167例IMVM胎儿的超声随访发现,宫内无进展者出生后神经发育异常的风险显著低于宫内有进展者。

孤立性轻度脑室扩张胎儿生后可出现精神神经系统发育障碍,其预后与孕期脑室扩张程度、脑室扩张在宫内进展情况有关。因此对于IMVM胎儿孕期应定期监测脑室扩张变化,生后行神经系统发育评估,严密随访。

3 孤立性轻度脑室扩张临床咨询和诊治

IMVM的临床处理比较棘手,原因是IMVM可以是正常变异,也可能是其他疾病的早期表现,如胎儿染色体异常、先天性宫内感染、脑血管疾病或颅内出血等。因此,如何对IMVM患者进行适当的产前咨询,是目前产科临床实践中面临的一个实际问题。

IMVM是一个排他性诊断,其预后很大程度取决于是否合并有其他异常。有些学者提出当超声检查不能确定胎儿是否合并其他脑部异常时,应进一步行MRI检查,尤其是对于胎儿颅内出血MRI检查具有超声所无法比拟的优势^[7]。Ouahba^[20]对

167例IMVM胎儿行MRI发现了15例(9.0%)胎儿合并中枢神经系统畸形,包括胼胝体发育不全、小脑蚓部发育不全等。随着快速成像技术的发展,MRI在产前诊断尤其是在胎儿中枢神经系统的应用日益受到重视。超声技术一直是孕期胎儿监测的首选影像学检查方法。但是超声仍有一定的局限性,在胎儿颅脑超声扫查中因近场带来的混响伪像常使近场显像模糊,从而使近场脑结构不易被观察到,尤其对于一些孕周较大、羊水少、胎头位置低、孕母腹壁肥胖的胎儿,超声检查进一步受限。磁共振成像(MRI)具有良好的组织分辨率和空间分辨率,大视野及多方位成像,全方位清楚地显示胎脑结构,评价脑的发育,检出异常。孕期超声提示胎儿脑室扩张,可进一步行MRI结构明确有无其他脑结构异常。

染色体异常及遗传综合征可引起IMVM,常见的为非整倍体染色体异常。X-连锁脑积水综合征是遗传性脑积水最常见的类型,其为一种X连锁隐性遗传病,分子遗传学的研究已证实定位在Xq28上L1CAM基因的突变是该病发生的分子遗传学基础。脑室扩张已经作为孕中期应检查的胎儿染色体异常的软标记之一。随着细胞分子遗传学的发展,染色体病的诊断技术也不断得到改进和更新。传统的产前诊断技术是通过侵入性方法获取胎儿组织,如羊膜腔穿刺、绒毛活检、脐静脉穿刺等,进行FISH分析或者染色体核型分析。近年来,染色体微阵列技术(又称为基因芯片技术)包括基于比较基因组杂交的微阵列(array-CGH)和基于单核苷酸多态性的微阵列(SNP arrays),由于具有容量大、高自动化、大规模效应而逐渐被应用到产前诊断中,为产前诊断提供了新的途径,其在对染色体拷贝数异常即染色体的数目异常、片段缺失和重复的检测方面比传统的染色体核型分析具有明显的优越性。基因芯片技术对胎儿结构异常的诊断阳性率比核型分析诊断的阳性率高1%~3%。Lu等研究638例异常结构的胎儿发现17.1%的患儿检测结果表明存在CNVs(染色体拷贝数异常),非整倍染色体仅为2.6%。近年来,多位学者采用基因芯片技术针对侧脑室扩张胎儿进行染色体检查,发现了诸如

6p/16q非平衡异位,17q22-q23.1缺失突变,染色体2、5、7复杂重组,1p36缺失等。对于侧脑室扩张,有没有特定的致病基因,是某个基因功能缺失或是多种基因表达异常的共同结果,有待进一步研究。超声诊断胎儿脑室扩张的病例,最好做微阵列进一步检查,以确诊是否存在异常结构。

胎儿宫内感染是IMVM的病因之一,由于在早期超声检查中胎儿宫内感染的征象不明显,且TORCH检查简便易行,对于IMVM患者,建议进行孕妇血清TORCH筛查。1971年Nahmias首次提出将弓形虫、风疹、巨细胞和单纯疱疹病毒(TORCH)的血清学检查作为产前宫内感染实验室筛查手段,广泛用于产前筛查。目前许多学者认为采用TORCH进行妊娠期宫内感染筛查是不可靠的,血清学分析不能对母亲、胎儿的抗体进行区分。由于通过直接查找病原体的方法确诊病毒感染比较困难,因此目前研究者也在尝试一些分子生物学的方法对胎儿病原体感染作出更加明确的诊断。Chen HP等^[21]用PRNS、PEP和PCR的方法对母血中分离的胎儿有核红细胞进行CMV感染检测,发现该方法比直接从母血、羊水以及脐静脉血中检测CMV DNA的方法灵敏性、特异性更高。MaceM^[22]对羊水中的风疹病毒RNA进行了检测,认为RT-PCR在胎儿风疹病毒感染的产前诊断中也是一个有价值的方法。因此,克服TORCH的局限性,寻找特异性和敏感性更高的分子诊断方法(如PCR及相关技术、PRINS、核酸原位杂交、基因芯片、ELISA等)用于胎儿宫内感染的检测将是产前诊断的一个重要研究内容。Lucia Pasquini^[23]对129例IMVM对胎儿脑室扩张孕妇行细小病毒B19检测,6例(4.6%)孕妇细小病毒B19阳性,一例胎儿细小病毒B19阳性,产后追踪孩子发育无明显异常。IMVM患者应常规行TORCH检查。IMVM患者是否可能存在其它病原体的感染,仍需要进一步研究。

综上所述,当超声发现侧脑室增宽时,临床处理和临床咨询中应注意以下几点:①应进行系统胎儿超声检查,明确是否合并中枢神经系统异常或其他系统的异常,必要时可进行MRI检查以明确诊断;

②行胎儿染色体筛查及血清 TORCH 筛查以除外染色体异常和胎儿宫内感染;③严密随访,进一步确定有无合并胎儿结构异常以及侧脑室宽度是否有进展;④孤立性轻度脑室扩张胎儿生后可出现精神神经系统发育障碍,临床咨询中应让患者充分知情,侧脑室宽度 ≥ 12 mm、侧脑室扩张宫内进展是 IMVM 预后不良的危险因素。生后尽早行神经系统发育评估,严密随访。

参 考 文 献

- [1] Almog B, Gamzu R, Achiron R, et al. Fetal lateral ventricular width; what should be its upper limit? A prospective cohort study and reanalysis of the current and previous data[J]. *J Ultrasound Med*, 2003, 22: 39-43.
- [2] Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, et al. Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 34: 212-224.
- [3] Kutuk MS, Ozgun MT, Uludag S, et al. Postnatal outcome of isolated, nonprogressive, mild borderline fetal ventriculomegaly[J]. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29: 803-808.
- [4] Greco P, Vimercati A, De Cosmo L, et al. Mild ventriculomegaly as a counselling challenge[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2001, 16: 398-401.
- [5] Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D, et al. Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm; a simple variation of the norm? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 23: 14-18.
- [6] 严英榴. 胎儿脑室扩张[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 11: 2848-2852.
- [7] 戚庆伟. 超声检查胎儿脑室增宽的临床意义及预后[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 7: 486-488.
- [8] Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, et al. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 25: 372-377.
- [9] Goldstein RB, La Pidus AS, Filly RA, et al. Mild lateral cerebral ventricular dilatation in utero: clinical significance and prognosis [J]. *Radiology*, 1990, 176(1): 237-242.
- [10] Pilu G, Falco P, Gabrielli S, et al. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999, 14: 320-326.
- [11] 蔡淑萍. 胎儿脑积水宫内手术治疗及对预后影响[J]. *国外医学(妇产科学分册)*, 2006, 1: 1-4.
- [12] Gomez-Arriaga P, Herraiz I, Puente JM, et al. Mid-term neurodevelopmental outcome in isolated mild ventriculomegaly diagnosed in fetal life [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2012, 31: 12-18.
- [13] Kelly EN, Allen VM, Seaward G, et al. Mild ventriculomegaly in the fetus, natural history, associated findings and outcome of isolated mild ventriculomegaly: a literature review. *Prenat Diagn*, 2001, 21(8): 697-700.
- [14] Laskin MD, Kingdom J, Toi A, et al. Perinatal and neurodevelopmental outcome with isolated fetal ventriculomegaly: a systematic review [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2005, 18: 289-298.
- [15] Gilmore JH, van Tol J, Kliewer MA, et al. Mild ventriculomegaly detected in utero with ultrasound; clinical associations and implications for schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 1998, 33: 133-140.
- [16] Piven J, Arndt S, Bailey J, et al. An MRI study of brain size in autism [J]. *Am J Psychiatry*, 1995, 152: 1145-1149.
- [17] Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157: 16-25.
- [18] Falip C, Blanc N, Maes E, Zaccaria I, et al. Postnatal clinical and imaging follow-up of infants with prenatal isolated mild ventriculomegaly: a series of 101 cases [J]. *Pediatr Radiol*, 2007, 37: 981-989.
- [19] 常清贤,熊丽,裴毓雯,等. 产前胎儿侧脑室扩张的临床意义及预后[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16: 142-147.
- [20] Ouahba J, Luton D, Vuillard E, et al. Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases [J]. *BJOG*, 2006, 113: 1072-1079.
- [21] Chen HP, Wang TR, Xiang WP, et al. Diagnosis of human cytomegalovirus intrauterine infection using fetal cells from maternal blood [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2005, 89: 14-18.
- [22] Mace M, Cointe D, Six C, et al. Assessment of the diagnostic value of RT-PCR on amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital rubella infection [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2004, 52: 540-543.
- [23] Pasquini L, Masini G, Gaini C, et al. The utility of infection screening in isolated mild ventriculomegaly: an observational retrospective study on 141 fetuses [J]. *Prenat Diagn*, 2014, 34: 1295-1300.

(收稿日期:2015-05-05)

编辑:宋文颖