

单合子双胞胎之一 Turner 综合征的产前诊断及选择性减胎

勾晨雨¹ 方群² 周祎² 陈宝江² 谢英俊² 黄轩² 林少宾²

(1. 广州医科大学第二附属医院 产科, 广东 广州 510260;

2. 中山大学附属第一医院 胎儿医学中心, 广东 广州 510080)

【摘要】 目的 探讨单合子双胞胎之一为 Turner 综合征, 另一胎儿核型正常的产前诊断及选择性减胎的治疗和监测策略。**方法** 对 3 例超声发现其中一胎儿颈部淋巴水囊瘤的单绒毛膜双胎行双羊膜腔穿刺, 取双胎羊水细胞分别行原位荧光杂交(FISH) 检测 13、18、21、X、Y 染色体数目、羊水细胞培养核型分析及 16 个多态性微卫星位点标记(STR)检测确定合子性质。3 例病例分别行脐带双极电凝减及超声引导射频消融选择性减灭异常胎儿, 术后定期超声监测随访。**结果** 3 例患者羊水细胞 FISH 及核型分析结果均显示为颈部淋巴水囊瘤, 胎儿为 Turner 综合征, 其同胞胎儿为正常染色体核型; STR 检测显示各对双胎 16 个位点完全一致, 单合子几率达到 99.99%; 选择性减胎术后超声监测保留胎儿情况良好, 其中 2 例已分娩, 出生后随访与同龄婴儿无差异。**结论** 双胎尤其是单绒毛膜双胎之一颈部淋巴水囊瘤或 NT 增厚, 应警惕单合子双胎之一 Turner 综合征。双羊膜腔穿刺、羊水细胞核型分析及合子性质鉴定是产前诊断单合子双胎核型不一致的方法; 对已确诊其中之一为 Turner 综合征的单绒毛膜单合子双胎, 选择性减灭濒死的异常胎儿为保留正常胎儿提供了可能; 超声是诊断和监测的重要措施。

【关键词】 单合子双胎; Turner 综合征; 产前诊断; 选择性减胎

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To evaluate the prenatal diagnostic methods and selective feticide in monozygotic twins discordant for Turner syndrome. **Method** Dual amniocentesis, fluorescence in situ hybridization (FISH) and karyotyping were performed on three cases of monochorionic (MC) twin-pregnancies, which hygroma colli was found in one twin fetus by ultrasound. Zygosity analysis was performed on DNA extracted from amniotic fluid cells of each twin, by using 16 polymorphic microsatellite markers. Selective feticides were operated. Ultrasound monitoring and clinical follow-up were performed every two weeks after selective feticide. **Results** Abnormal twin was confirmed to be Turner syndrome (45, X) by FISH and karyotyping in all cases, and the cotwin was normal. DNA studies showed the twins in two cases shared all 16 microsatellite markers which interpreted monozygous probability up to 99.99%. A normal female infant was born at full term by normal delivery in two cases. **Conclusions** Abnormal ultrasound findings such as enlarged NT, cystic hygroma in MC twins should prompt consideration of monozygotic twins discordant for Turner syndrome. Dual amniocentesis should be performed when discordant monozygotic twins are suspected. Selective reduction is a valuable treatment option for MC twins discordant for Turner syndrome in which the normal fetus is severely affected by the abnormal co-twin. Ultrasound is indispensable in denoting heterokaryotypia and monitoring after selective feticide.

【Key words】 monozygotic twins; Turner syndrome; prenatal diagnosis; selective feticide

基金资助:国家自然科学基金(81270705);广东省自然科学基金博士启动项目(S2011040004280);高等学校博士学科点专项科研基金(20110171120065);广州市科技计划项目(2012J4300085)

* 通讯作者:方群, E-mail:fang_qun@163.com

人们过去曾认为单合子双胎性别、基因型、表型、疾病易感性甚至心理特征都是一致的,表型不一致的双胎被认为是双合子^[1]。1961年Turpin报道第一例单合子双胎其中之一为Turner综合征,另一胎儿核型正常;此后国外报道数例由DNA分析证实为单合子的双胎染色体核型不一致^[2,3]。染色体异常胎儿常合并结构畸形,而双胎妊娠本身的风险及并发症发生率高,核型不一致单合子双胎中的异常胎儿可能由于双胎输血或胎盘份额不均对正常胎儿造成危害。本文通过分析2011~2013年中山大学附属第一医院胎儿医学中心诊断单合子双胎之一

为Turner综合征并行选择性减胎的病例资料,探讨单合子双胎核型不一致的产前诊断及治疗的策略,为复杂性双胎的诊治提供临床指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2011年7月至2013年7月中山大学附属第一医院胎儿中心共有3例单绒毛膜双羊膜囊双胎(MCDA),因孕11~13周超声表现为一胎颈部淋巴水囊瘤或颈后透明层(NT)增厚,于妊娠16~17周双胎羊水细胞核型分析及合子性质鉴定(临床资料详见表1)。

表1 MCDA双胎其中一胎Turner综合征临床资料

孕龄(岁)	孕产次	受孕方式	超声表现	备注	
病例1	28	G3P1	自然	MCDA双胎胎儿A颈部淋巴水囊瘤,腹水,全身皮肤水肿;胎儿B未发现结构异常。	不良孕产史:腹裂女婴分娩史,胎儿肺囊腺瘤引产史
病例2	35	G1P0	IVF-ET	MCDA双胎胎儿A颈部淋巴水囊瘤,胸腹水,全身皮肤水肿,单脐动脉;胎儿B未发现结构异常。	孕11周起反复阴道流血
病例3	23	G1P0	自然	MCDA双胎胎儿A颈部淋巴水囊瘤,全身皮肤水肿,左心发育不良;胎儿B未发现结构异常。	

注:IVF-ET:体外受精-胚胎移植

1.2 产前诊断方法 3例MCDA病例均于孕16~17周行双羊膜腔穿刺术;在超声引导下以22G穿刺针分别穿刺进入2个胎儿的羊膜腔,各抽取羊水40ml行羊水细胞原位荧光杂交(FISH)检测13、18、21、X、Y染色体数目、羊水细胞培养核型分析。中山大学法医鉴定中心行双胎羊水细胞16个多态性微卫星位点标记(STR)检测确定合子性质。

1.3 治疗及监测方法 予以详细优生咨询及充分知情同意,患者夫妇选择减灭染色体异常胎儿。选择性减胎手术由患者夫妇签署书面知情同意书及医学伦理委员会批准。病例1超声介导下行异常胎儿脐带双极电凝减胎术,病例2、3行超声引导射频消融减胎术。

选择性减胎术后通过超声监测保留胎儿情况。第一次超声监测为术后24小时,之后间隔1~2周直至分娩。超声监测指标包括保留胎儿的双顶径、头围、腹围、肱骨、股骨等生长径线,脐血流、静脉导管血流(DV)、大脑中动脉峰值流速(MCA-PSV)等血流动力学指标以及保留胎和被减胎羊水量。

2 结果

2.1 羊水细胞原位荧光杂交 3例双胎FISH结果均显示颈部水囊瘤(胎儿A)为X单体,超声结构正常胎儿(胎儿B)未见13、18、21、性染色体数目异常(图1)。

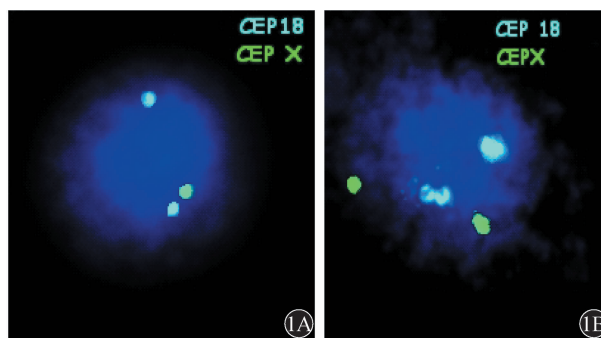


图1 1A:颈部水囊瘤胎儿FISH结果为X单体;
2B:超声结构正常胎儿FISH显示X染色体数目正常

2.2 羊水细胞培养核型分析 3例G显带结果均显示双胎之一(胎儿A)为45,X,胎儿B为46,XX,与FISH结果相符(图2、3)。

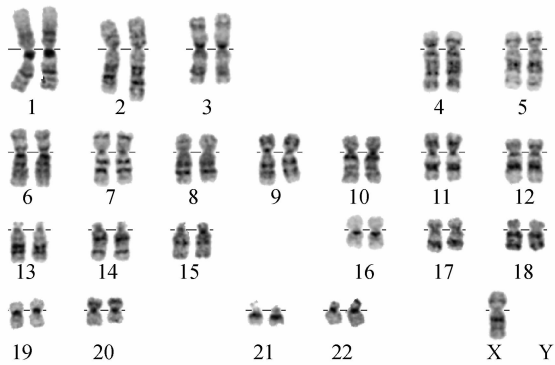


图 2 颈部水囊瘤胎儿核型为 45,X

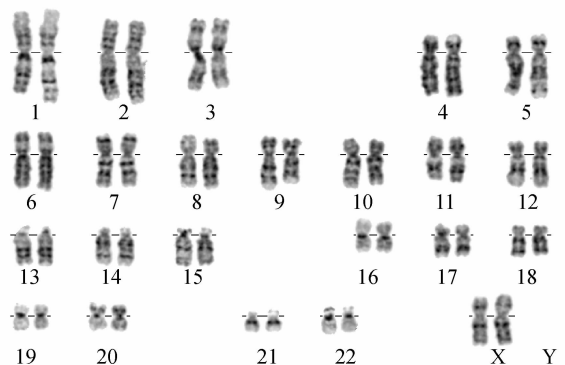


图 3 超声结构正常胎儿核型为 46,XX

2.3 羊水细胞 STR 检测显示 3 对核型不一致 MCDA 双胞胎的 16 个位点完全一致,单合子几率达到 99.99% (图 4、5)。

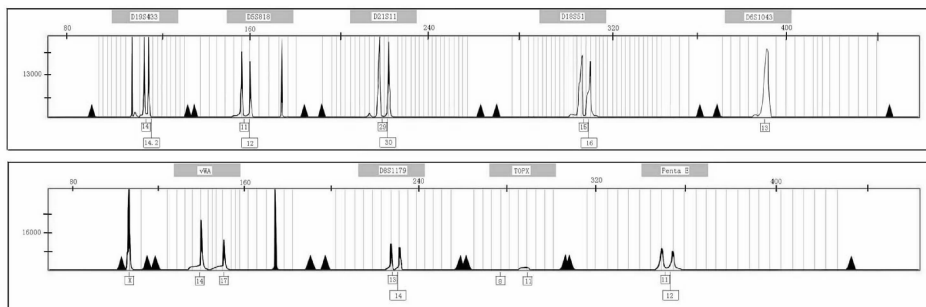


图 4 病例 2 胎儿 A 部分 STR 标记

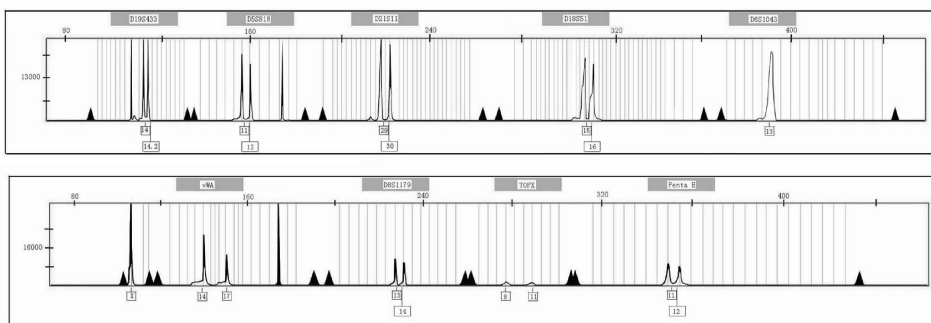


图 5 病例 2 胎儿 B 部分 STR 标记

2.4 减胎术后超声监测

2.4.1 保留胎儿生长径线均与孕周相符。

2.4.2 彩色多普勒频谱显示病例 1 的两胎儿在选择性减胎术前均出现脐动脉舒张末期血流缺失,正常胎(胎儿 B)MCA-PSV 上升至 32.7 cm/s(1.36 MOM)。选择性减胎术后胎儿 B 的血流动力学迅

速恢复正常(23 cm/s,0.9 MOM)。术后 3 例保留胎儿脐血流、DV、MCA-PSV 监测指标均稳定在正常范围。

2.5 妊娠结局 3 例病例均已分娩,保留胎儿出生后随访体格及精神发育与同龄儿童无差异。(详见表 2)。

表 2 单合子双胎之一 Turner 综合征选择性减胎术后妊娠结局

	分娩孕周	分娩方式	新生儿性别	出生体重(Kg)	身高(cm)	出生 Apgar 评分(1 分钟—5 分钟)	目前年龄
病例 1	39	顺产	女	3.35	49	9~10 分	2 岁
病例 2	39	顺产	女	2.9	48	9~10 分	1 岁
病例 3	39	顺产	女	2.98	48	9~10 分	1 周

3 讨 论

1961 年 Turpin 报道的 1 例性别不一致单合子双胎,使人们首次认识到单合子双胎可以出现表型和基因型的不一致。此后国外偶有单合子双胎之一为 Turner 综合征、21 三体、18 三体、13 三体等核型不一致的病例报道,其中以 Turner 综合征最多见^[1-3]。目前国内外尚无关于单合子双胎核型不一致的发病率的数据。许多病例可能因为以下原因漏诊:①单纯从胎盘或绒毛膜性质误判合子性质,一些核型不一致但未经过合子鉴定的双绒毛双胎可能是单合子双胎;②部分双胎妊娠由产前超声检查发现胎儿异常,未行产前诊断及合子鉴定而直接终止妊娠;③单胎中 Turner 综合征死胎的发生率高达 99%^[4],部分双胎之一消亡的病例可能是单合子双胎之一有严重染色体异常。

单合子双胎之一出现 Turner 综合征的具体机制目前尚不明确。本研究的病例提示,由分裂后期延滞所致的性染色体丢失和早期胚胎细胞之间的识别与排斥^[5]共同作用可能是引起单合子双胎之一 Turner 综合征的原因。部分囊胚细胞在胚胎发育早期丢失性染色体形成 45, X 细胞,同一卵裂球内存在 45, X 和 46, XX(46, XY)2 种核型的细胞系可能通过细胞识别机制相互辨认,相同的细胞聚集,不同的细胞相排斥,重新定位形成不同的细胞团,最终分化形成核型不一致的 2 个胚胎。

单合子双胎之一 Turner 综合征是一种复杂的双胎妊娠,其产前诊断、临床处理应得到重视。

当父/母染色体异常、母亲高龄、不良孕产史(畸胎、死胎、死产、原因不明的复发性流产)、IVF-ET 受孕等高危因素存在的孕妇确诊双胎妊娠尤其是单绒毛膜双胎时,应警惕单合子双胎之一 Turner 综合征的可能。超声发现单绒毛膜双胎之一存在 NT 增

厚、颈部淋巴水囊瘤、胎儿水肿或两胎儿外生殖器表型不一致时应高度怀疑单合子双胎之一 Turner 综合征。

产前确诊单合子双胎之一 Turner 综合征最合适的方法应为双羊膜腔穿刺对 2 个胎儿分别行羊水细胞核型分析^[6]。绒毛活检不适用于单合子双胎产前诊断,因为 3/4 单合子双胎共用一个胎盘,绒毛的核型不能代表每一胎儿的核型^[1]。脐血核型分析也不适用于单合子双胎,因为血液可通过胎盘上的血管吻合在 2 个胎儿体内循环。母体外周血游离胎儿 DNA 对单合子双胎之一 Turner 综合征进行无创性产前筛查还处于研究阶段,因为核型正常的胎儿来源的游离 DNA 可能掩盖 45, X 胎儿的游离 DNA^[7,8]。此外,合子性质确定不能单纯依赖绒毛膜性质,应通过 DNA 分析。

单合子双胎之一 Turner 综合征的临床处理有以下 3 种方式:①放弃 2 个胎儿,终止妊娠;②若孕妇及家属愿意同时接受正常胎儿及异常胎儿,可选择以监测为主的期待疗法;③选择性减胎,国外报道胎儿丢失率约 17%^[9]。绒毛膜性质对胎儿预后及选择性减胎的方式有重要影响。99% MCDA 双胎是单合子,且绝大部分 MCDA 双胎具有胎盘血管吻合。当异常胎儿宫内死亡或濒死时,正常胎儿可能通过胎盘血管吻合向异常胎儿急性输血,导致正常胎失血性休克、脑损伤甚至迅速死亡^[10]。选择性减灭濒死的异常胎儿是抢救单合子双胎的正常胎儿的措施,其指征及手术时机掌握恰当对预后至关重要, MCA-PSV 可作为监测胎儿贫血以及决定干预时机的重要指标^[11]。胎儿镜下脐带双极电凝和超声引导下射频消融均可应用于选择性减胎,具体方式选择需综合考虑胎盘位置、胎儿相互位置、拟减灭胎儿的羊水量等条件。

超声监测是单合子双胎之一 Turner 综合征期

待治疗及选择性减胎术后监测中最重要的一环。超声监测的指标包括羊水量、胎儿生长测量、脐动脉血流、脐静脉血流、大脑中动脉血流。在期待治疗中超声监测间隔不应超过2周;选择性减胎术后应在术后24小时内复查超声以监护保留胎儿,随后监测间隔不超过2周。

综上所述,合子形成后的染色体不分离或性染色体丢失与不同核型胚胎细胞识别的共同作用可能是单合子双胎之一Turner综合征的原因。对于发现双胎尤其是单绒毛膜双胎之一颈部淋巴水囊瘤或NT增厚,应警惕单合子双胎之一Turner综合征。双羊膜腔穿刺、羊水细胞核型分析及合子性质鉴定是产前诊断单合子双胎核型不一致的方法;对已确诊其中之一为Turner综合征的单绒毛膜单合子双胎,选择性减灭濒死的异常胎儿为保留正常胎儿提供了可能;而超声是诊断和监测的重要措施。

参 考 文 献

- [1] Nieuwint A, Van Zalen-Sprock R, Hummel P, et al. 'Identical' twins with discordant karyotypes[J]. *Prenat Diagn*, 1999,19(1):72-76.
- [2] Gilbert B, Yardin C, Briault S, et al. Prenatal diagnosis of female monozygotic twins discordant for Turner syndrome: implications for prenatal genetic counselling[J]. *Prenat Diagn*, 2002,22(8):697-702.
- [3] Kaplowitz PB, Bodurtha J, Brown J, et al. Monozygotic twins discordant for Ullrich-Turner syndrome[J]. *Am J Med Genet*, 1991,41(1):78-82.
- [4] Uematsu A, Yorifuji T, Muroi J, et al. Parental origin of normal X chromosomes in Turner syndrome patients with various karyotypes: implications for the mechanism leading to generation of a 45,X karyotype[J]. *Am J Med Genet*, 2002, 111(2):134-139.
- [5] Machin GA. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs[J]. *Am J Med Genet*, 1996, 61(3):216-228.
- [6] Vink J, Wapner R, D'Alton ME. Prenatal diagnosis in twin gestations[J]. *Semin Perinatol*, 2012,36(3):169-174.
- [7] Rehder H, Schoner K, Kluge B, et al. Klinefelter twins presenting with discordant aneuploidies, acardia, forked umbilical cord and with different gonadal sex despite monozygosity[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(2):173-179.
- [8] Jiang F, Ren J, Chen F, et al. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies[J]. *BMC Med Genomics*, 2012,5:57.
- [9] Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194(3):782-789.
- [10] Evans MI, Lau TK. Making decisions when no good choices exist: delivery of the survivor after intrauterine death of the co-twin in monochorionic twin pregnancies[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2010,28(4):191-195.
- [11] Trieu NT, Weingertner AS, Guerra F, et al. Evaluation of the measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity before and after placental laser coagulation in twin-to-twin transfusion syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(2): 127-130.

编辑:刘邓浩

(收稿日期:2013-08-01)