

产前诊断胎儿全前脑畸形并大 Y 染色体一例

马玲利 丛林* 袁静

(安徽医科大学第一附属医院妇产科产前诊断中心,安徽 合肥 230022)

【摘要】 目的 分析本例胎儿全前脑畸形及其病因。方法 询问病史,常规脐带血及外周血淋巴细胞培养制备染色体标本,G显带核型分析胎儿及其父母染色体。结果 胎儿染色体核型结果为 46XY,Y \geq 18,其母亲的外周血染色体核型结果为 46XX,其父亲的外周血染色体核型结果为 46XY,Y \geq 18。结论 胎儿全前脑畸形与胎儿染色体异常有关,应在超声筛查的基础上,进一步行胎儿及其父母的染色体核型分析,科学寻找病因,指导以后的妊娠。

【关键词】 全前脑综合征;畸形;解剖;核型分析

Prenatal diagnosis of a case of fetal holoprosencephaly with big Y chromosome

MaLingli,Conglin,Yuanjing

【Abstract】 Objective To analyses of this holoprosencephaly case and its causes. **Methods** History taking, routine umbilical cord blood and peripheral blood lymphocyte chromosome specimen preparation, G-banding karyotype analysis of fetal chromosomes and their parents'. **Results** Karyotype analysis showed the fetal karyotype was 46XY, Y \geq 18, the mother's peripheral blood karyotype is 46XX, its father's peripheral blood karyotype is 46XY, Y \geq 18. **Conclusion** Holoprosencephaly is relevant with karyotype abnormalities. First of all they should carry out the ultrasound screening, and then choose the analysis of the karyotypes of the fetal and parents. It would be a scientific method to look for the cause of disease to guide future pregnancy.

【Key words】 Holoprosencephaly syndrome; multiple malformations; anatomy; karyotype analysis

全前脑综合征(Holoprosencephaly syndrome, HPE)是由于前脑完全或部分未分裂而引起的一系列异常,主要包括脑部结构异常和面部畸形。全前脑的病因学包括环境因素和遗传因素,其发生率为0.12%,染色体异常的再发风险为1%,无染色体异常的再发风险为6%^[1]。因其是一种很少见的胎儿发育畸形,世界各地以个例报告为主。笔者结合超声,病例解剖,染色体核型分析技术诊断一例,报道如下。

1 材料与方 法

1.1 临床资料 孕妇,29岁,G1P0,现孕28⁺⁶周,

孕2个多月时曾有皮肤过敏,皮疹,敷用“敏力消”,后愈。无早期上呼吸道感染史,无明显有害物质接触史。夫妻身体发育、智力均无明显异常,均无畸形阳性家族史。产前诊断超声显示:胎方位右枕横,胎儿双顶径65 mm(26W+4D),头围257 mm(28D+0D),肱骨长43 mm,股骨长49 mm(26W+3D),胎盘位于子宫后壁,厚38 mm,未成熟。胎心率153次/分,率齐。脐动脉一根,脐带局部见8.4 cm \times 4.8 cm囊性暗区,脐血管S/D 3.1,羊水平段51 mm。头颅光环变形,脑中线结构消失,脑组织正常结构消失,丘脑融合,周围扫及宽度约3.2 cm液暗区(图1)。胎儿上唇线及鼻未显示,扫见单眼。脊柱排列不规整。胸腔缩小、变形,腹腔内所有脏器,肝脏、肠管、肾脏及膀胱等完全漂浮于羊水中,四

* 通讯作者:丛林,教授,博士生导师。研究方向:围产医学。E-mail:conglin1957@163.com

腔心十字交叉存在。四肢长骨存在,手足可见。诊断:①宫内妊娠,单活胎;②胎儿复杂畸形;③全前脑,独眼;④脊柱裂;⑤腹裂,胸腔狭小畸形;⑥单脐动脉,脐带囊肿。患者及其家属要求引产并就诊于产前诊断中心咨询病因。故于入院第三天 B 超引导下胎儿脐静脉穿刺术以分析胎儿染色体核型。随后行“羊膜腔内利凡诺注射引产术”。引产后见:胎儿,男性,重 1 750 g,身长 40 cm。头颅轮廓异常,面部畸形,双眼(小眼畸形),喙鼻,双耳低位,腹裂,脊柱侧弯,并指及多指畸形。胎儿引产后证实超声诊断。

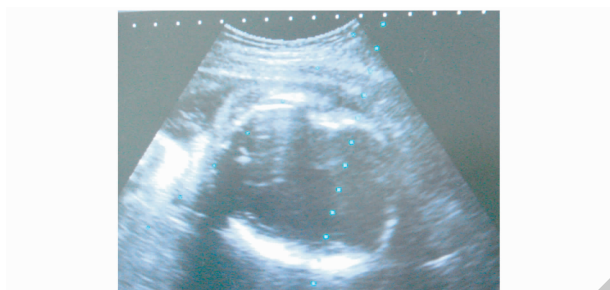


图 1 胎儿颅脑横切面见卵圆形钙化的颅骨光环,但未见脑中中线结构,可见单一脑室及融合的丘脑



图 2 胎儿引产后照片:头颅轮廓异常,双眼(小眼畸形),喙鼻,肠内容物自腹壁裂孔疝出

1.2 实验方法

1.2.1 染色体核型分析 将胎儿脐带血及其父母外周血淋巴细胞培养制备染色体标本,G 显带核型分析胎儿及其父母染色体。实验过程依照外周血染色体培养分析步骤进行^[2]。

1.2.2 病理解剖 尸检均经肉眼详细观察。

2 结果

2.1 染色体核型分析结果 胎儿脐血染色体核型结果为 46XY,Y \geq 18,其母亲的外周血染色体核型结果为 46XX,其父亲的外周血染色体核型结果为 46XY,Y \geq 18。(图 3,图 4)

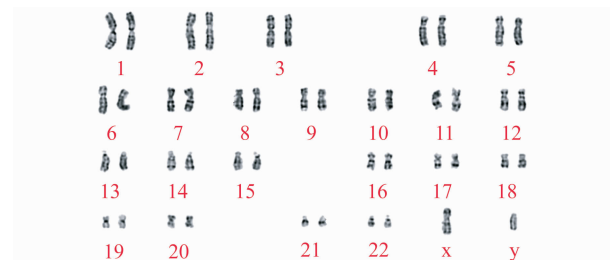


图 3 胎儿染色体核型分析结果

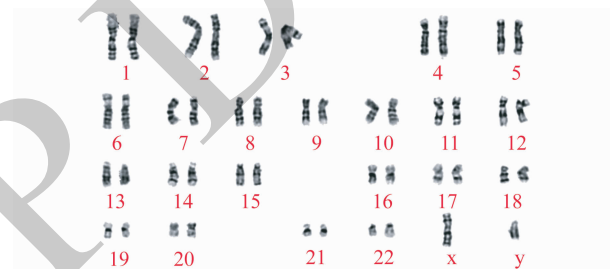


图 4 男方(父亲)染色体核型分析结果

2.2 病理结果 引产后标本胎儿颜面部显示双眼(小眼畸形)、喙鼻、双耳低位(图 2),颅脑标本解剖显示单一脑室,脑积水,丘脑融合,无大脑镰。

3 讨论

全前脑的产前诊断主要依赖产前超声检查。本病例综合超声及引产后病理解剖后所见:单个扩张的原始脑室,无大脑镰,无透明隔;颅底部可见融合的丘脑,应为无叶全前脑。全前脑是由于侧脑室分离不全而呈单脑室,无大脑镰、胼胝体、透明隔及半球间裂。按未分离的严重程度分为三种类型,分别为无叶全前脑,半叶全前脑及叶状全前脑^[3]。无叶全前脑表现最严重,仅有单个较小的脑室,丘脑融合,缺乏半球间隙,无第三脑室,胼胝体,大脑镰,视束和嗅球。半叶全前脑发育较无叶全前脑稍好,可见大脑半球间隙,主要在后部,额叶未分离间隙少见,丘脑及嗅球或缺失或发育不全。叶状全前脑,在

三种分型中,缺陷相对最轻,有明显的大脑裂,但侧脑室前角、扣带回互相融合,透明隔缺失。全前脑应与脑积水,大脑先天畸形,颅内肿瘤,无脑儿等鉴别^[4]。有研究认为,声像图显示胎儿透明隔或透明隔腔时,可除外前脑无裂畸形^[5]。

产前诊断超声从胎儿面部畸形大体可以推测脑发育畸形^[3,6]。本例全前脑畸形合并的面部畸形有双眼,喙鼻,双耳低位,面部以外的畸形有腹裂,脊柱侧弯,并指及多指畸形。前脑畸形直接关系到脊索前中胚层的间充质组织,这些间充质组织又与端脑的脑裂以及中线面部结构的发育有关。因此全前脑畸形常合并以下畸形:唇裂、腭裂、小眼球、无眼球、无鼻、扁平鼻、眼球距离过近等面部畸形;脑以外的畸形有先心病、内脏转位、生殖泌尿道畸形、手足畸形、副脾等。

全前脑约有 1/2 由于染色体复制,消失,平衡失调引起,因此染色体异常及基因突变^[3]是发生 HPE 的重要原因。本病例胎儿脐静脉血染色体核型分析结果为 46XY, Y \geq 18, 其父亲的外周血染色体核型结果为 46XY, Y \geq 18。在细胞遗传学检查中,以 Y 染色体长度 \geq 18 号染色体的长度作为诊断大 Y 染色体的标准。大 Y 染色体为显性遗传,可稳定传代。目前国内外许多研究认为大 Y 染色体具有一定的遗传效应。大 Y 染色体由于长臂异染色质 DNA 过度重复,易导致细胞的有丝分裂、基因调解及细胞分化等出现错误,主要表现为男性不育、女性习惯性流产、畸形儿、死胎、智力低下等^[7]。本病例胎儿发育畸形是否与遗传父系大 Y 染色体有一定关系即要进一步确定核型与表型之间的关系有待于基因定位等分子水平的研究。

无染色体异常全前脑的预后取决于病理分型及面部缺陷程度,只有 50%全前脑新生儿在积极支持下可以生存 4~5 个月,仅 20%生存至 12 个月。出

生后的并发症可能表现为呼吸窘迫、早产儿贫血、新生儿黄疸、坏死性小肠结肠炎、胆汁淤积、软骨病、败血症、电解质紊乱包括低钠血症、低镁血症、高钾血症、代谢性酸中毒等^[4]。

因此,提倡在孕 28 周前开展咨询、B 超检查、羊水及染色体检查。孕期的产前超声检查是必要的,其安全易行,可以早期发现脑的畸形;而对脑发育异常的胎儿行染色体核型分析可以及早发现遗传方面的原因,指导妊娠。将超声检查与染色体核型分析结合对筛查胎儿异常,提高胎儿生存质量,促进优生优育起着重要的作用。

参 考 文 献

- [1] 王慧芳,林琪,熊奕. 11~14 孕周胎儿颅脑横切面筛查主要脑畸形的临床价值[J]. 中国医学影像技术, 2008, 24(6): 943-945.
- [2] 丛林. 55 对自然流产夫妇染色体结果分析[J]. 中华围产医学杂志, 2005, 8(2): 124-125.
- [3] Geng X, Oliver G. Pathogenesis of holoprosencephaly[J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1403-1413.
- [4] Gupta AO, Leblanc P, Janumpally KC, et al. A preterm infant with semiloban holoprosencephaly and hydrocephalus: a case report[J]. Case J, 2010, 22(3): 35.
- [5] 吕国荣,刘金荣,李丽雅. 超声检测胎儿透明隔腔及其临床意义[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 5: 466-469.
- [6] 赵婧,周亚英,项莉亚. 胎儿全前脑畸形的超声诊断价值浅析[J]. 四川医学, 2010, 31(1): 99-100.
- [7] Yan J, Fan L, Zhao Y, et al. DYZ1 copy number variation, Y chromosome polymorphism and early recurrent spontaneous abortion/early embryo growth arrest[J]. Eur J Obstet Gynecol, 2011, 8. [Epub ahead of print].

编辑:宋文颖

(收稿日期:2011-08-22)