

无创产前检测假阴性3例及遗传咨询

高崇兰¹ 胡誉¹ 康涵¹ 李兴玉¹ 段涛²

(1. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院, 产前诊断中心, 四川 成都 610000; 2. 同济大学附属第一妇婴保健院, 上海 200000)

【中图分类号】 R714.55 【文献标识码】 B

胎儿染色体非整倍体的无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)与传统的血清学筛查相比,具有更高的敏感性和特异性。2016年国家关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断工作的通知中指出21三体检出率不低于95%,但仍存在假阳性及假阴性可能。对于假阳性病例可进一步侵入性产前诊断,而假阴性病例往往出生后发现,仅部分可通过产前超声异常发现;做好检测前及检测后的遗传咨询非常重要。现报告3例NIPT假阴性病例,经羊水染色体核型分析及染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)确诊为嵌合型21三体,供临床参考。

一、病历资料

病例1,29岁,孕2产0,稽留流产1次。孕12周超声提示胎儿颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)0.9mm;孕17⁺⁴周NIPT低风险,胎儿游离DNA(cell-free fetal DNA, cff-DNA)浓度6.39%,身体质量指数(body mass index, BMI)为22.89kg/m²;孕24周胎儿心脏超声见右锁骨下动脉起源于降主动脉起始段,沿气管后方行走,形成一“C”形血管环,左心室灶状强回声,提示左位主动脉弓伴右锁骨下动脉迷走,左位动脉导管,遂行羊膜腔穿刺术;羊水染色体核型分析结果为mos 46, XN, +21, rob(21;21)(q10; q10)[42]/46, XN[53], 21三体核型比例约44%;CMA结果提示为嵌合型21三体,异常比例约80%(图1),遗传咨询后终止妊娠。

病例2,39岁,孕6产1,剖宫产1次,人流3次,异位妊娠1次。孕11⁺³周超声提示NT3.7mm,拒绝介入性产前诊断;孕12⁺⁶周NIPT低风险, cff-

DNA浓度9.61%, BMI为29.64kg/m²;孕18⁺³周糖耐量试验阳性诊断为妊娠期糖尿病;孕24⁺³周超声提示胎儿双顶径5.5cm,头围19.2cm,腹围18.3cm,股骨长3.6cm,胎儿相当于22⁺¹周孕大小,予营养支持治疗后孕28⁺³周超声提示胎儿双顶径6.7cm,头围24.7cm,腹围22.4cm,股骨长4.9cm,胎儿相当于26⁺⁴周孕大小,诊断为胎儿生长受限,遂行羊膜腔穿刺术;羊水染色体核型分析结果为mos 47, XN, +21[38]/46, XN[71], 21三体核型比例约35%;CMA结果提示为嵌合型21三体,比例约50%(图1),遗传咨询后终止妊娠。

病例3,31岁,孕1产0。孕11⁺⁶周超声提示NT1.4mm;孕16⁺⁶周NIPT提示低风险, cff-DNA浓度4.28%, BMI为21.22kg/m²;孕18⁺⁶周超声提示“双泡”征,考虑十二指肠闭锁或狭窄可能,孕23⁺⁶周系统性超声仍提示十二指肠闭锁或狭窄可能,未见鼻骨,心脏超声提示左位主动脉弓伴右锁骨下动脉迷走,左位动脉导管,遂行羊膜腔穿刺术;羊水核型分析结果为mos 47, XN, +21[51]/46, XN[13],异常21三体核型比例约80%;CMA结果提示为嵌合型21三体,比例约70%(图1),遗传咨询后终止妊娠。

二、讨论

1997年卢煜明等^[1]发现母体血浆中存在胎儿游离DNA,为NIPT的开展提供了理论基础。成都市妇女儿童中心医院NIPT应用大规模平行测序技术对母体外周血中的胎儿游离DNA进行测序,并将测序结果进行生物学分析,评估胎儿患有染色体非整倍体病的风险。孕妇血浆中的游离DNA大部分来自母体细胞降解所释放的游离DNA,少部分来自胎盘滋养层细胞凋亡后释放的游离DNA,由于

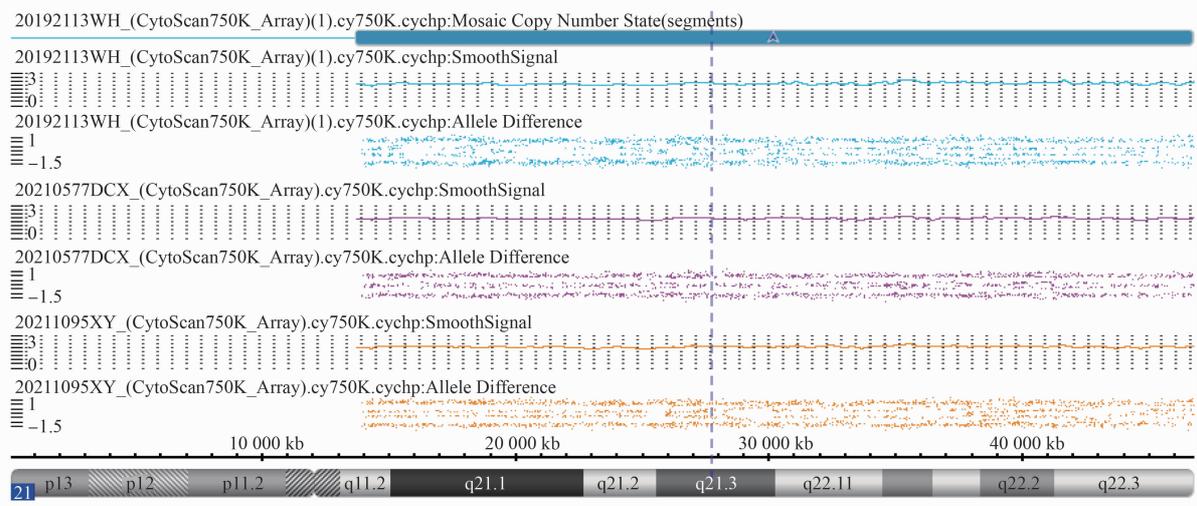


图1 Smooth Signal 信号提示拷贝数, Allele Difference 为等位基因分型, 紫红色、黄色、蓝色分别代表病例 1、2、3

胎盘及胎儿由受精卵一个细胞发育而来, 大部分情况下可以准确反映胎儿的遗传信息, 但也存在胎儿、胎盘不一致情况。目前关于假阴性可能的解释有母体血浆中胎儿游离 DNA 浓度过低、胎儿和/或胎盘嵌合体、肥胖、统计学波动等^[2,3]。回顾分析本文中的 3 例病例, NIPT 假阴性原因考虑为 21 号染色体嵌合体影响孕妇外周血中异常 DNA 比例, 同时病例 3 的 cff-DNA 浓度偏低, 虽然 21 三体嵌合比例 70%~80%, 但仍出现了假阴性; 病例 2 的 cff-DNA 浓度不低但 BMI 高, 嵌合体叠加肥胖导致 NIPT 结果假阴性。本文不足之处是未取得胎盘组织, 无法验证是否存在胎盘嵌合以及比较胎儿、胎盘嵌合比例。

在临床工作中确实也无法提前知晓, 所以检测前、后的遗传咨询尤其重要: ①检测前需充分告知孕妇 NIPT 为产前胎儿染色体非整倍体筛查技术, 存在假阳性、假阴性、检测失败可能, 同时应介绍传统血清学筛查技术以及侵入性产前诊断技术。2020 年美国妇产科医师学会建议每一位孕妇应知晓产前筛查及诊断技术^[4], 以便孕妇选择对自己有利的方法。②检测后对于高风险者需要产前诊断, 不能根据高风险结果而终止妊娠, 其阳性预测值不是 100%。Norton 等^[5]对 15841 例平均年龄为 30.7 岁的孕妇进行前瞻性随机对照研究, 发现阳性预测值为 80.9%, 即不是所有筛查高风险的孕妇其胎儿染色体均异常, 存在胎儿胎盘遗传物质不一致情况。对于低风险者不等于无风险, 存在假阴性可能, 应建议其定期进行常规产前检查; 如果超声发现软指标、

结构异常或者胎儿发育迟缓等情况, 应进行针对性咨询及相应的产前诊断。本文中病例 1、3 即是因为 NIPT 检测阴性后超声异常, 遗传咨询后产前诊断; 病例 2 存在高龄、NT 增厚高危因素, 经门诊充分遗传咨询后仍拒绝产前诊断, 孕晚期因胎儿生长受限行产前诊断。NIPT 假阴性病例若无超声异常表现时, 产前可能无法发现, 遗传咨询时需与孕妇充分沟通, 对于有明确产前诊断指征的孕妇, 应该首先建议侵入性产前诊断方法。

参考文献

- [1] LO YM, CORBETTA N, CHAMBERLAIN PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum[J]. *Lancet*, 1997, 350:485-487.
- [2] HARTWIG TS, AMBYE L, SØRENSEN L, et al. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT)-a systematic review[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(6):527-539.
- [3] 张红云, 符美丽, 王威. 染色体非整倍体无创产前基因检测假阳性假阴性生物学原因分析[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2020, 12(1):60-62.
- [4] American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities; ACOG Practice Bulletin, Number 226[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(4):e48-e69.
- [5] NORTON ME, JACOBSSON B, SWAMY GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:1589-1597.

(收稿日期:2021-10-08)

编辑:宋文颖