

胎儿巨细胞病毒感染 1 例报道

Donna Chriss-Price^{*} Sandra K. Lawrence Philippe Jeanty

1 概述

在文献报道中有几例罕见的病例报告^[8~12]和小规模的系列产前超声检查证实胎儿巨细胞病毒感染。其中只有 1 例报告阐述了有宫内发育迟缓的巨细胞病毒感染胎儿同时存在肝大和脾大。本文报道了 1 例超声诊断孤立脾大的 36 周的胎儿,其产前实验室检查存在巨细胞病毒感染。

2 病例报告

一名 23 岁的高加索女子 G2P1(O-,Rh+) 于孕 22 周作产前超声常规畸形筛查。她末次月经不明。患者曾在 16~17 孕周行过正常的三期筛查。这时,羊水为正常下限,胎儿结构表现不出任何异常,测量的大小与实际的 20 孕周一致。3 个星期后随访检查,测量符合 3 周的增长,但羊水量已上升到第 50 百分位数,此时胃没有看到,认为胃刚排空。两个星期后,超声检查可见胎儿正常位置的胃和羊水。7 周后,怀疑其生长迟缓,因为产妇腹围增加与孕周不符。此时超声波检查显示,心脏大小正常,胸廓偏小,羊水为 36/37 周妊娠的低标准(羊水指数:第 25 百分位)。

胎儿 32/33 周的生物测量确诊为发育迟缓和脾大。脾脏大小:6 cm × 5 cm × 2 cm,达胎儿脐带插入位(图 1),提示病毒感染可能。

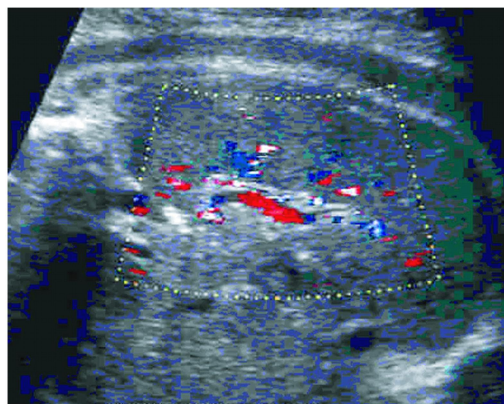


图 1 孕 33 周扫描显示脾大和羊水过少

血液分析 HIV 病毒呈阴性。TORCH 检查为急性产妇巨细胞病毒感染,其实实验室化验结果如下:弓形虫 IgM:0.2 指数(阴性 < 0.5 指数),弓形虫 IgG:0.1 IU/ml (阴性 ≤ 6 IU/ml),巨细胞病毒 IgM:1.0 指数(阴性 ≤ 0.500),巨细胞病毒 IgG:250 AU/ml (阴性 ≤ 15 AU/ml),风疹:57(阴性 > 10 IU/ml)。4 天后患者自行再次行实验室检查。

该男婴 Apgar 1 分钟评分为 8 分和 5 分钟评分 9 分,体重 2 220 g(第 5 百分位数)。新生儿存在先天性耳聋、脾大、小头畸形和淤斑,培养和 TORCH 滴度呈巨细胞病毒阳性。脐带血 A 阴性,Coombs 试验呈阴性,这排除了 ABO 血型不合。正常的产前颅内超声检查证实了新生儿头部正常。这名女婴安装了双侧助听器并在未来数年对其进行密切监测。

3 讨论

3.1 发病率 巨细胞病毒抗体在 44%~100% 的成人中可被检测出^[2]。在美国,怀孕往往伴发巨细胞病毒感染^[13]。孕妇感染巨细胞病毒的发病率因年龄、胎次、社会经济地位和妊娠阶段的不同而不同。日间护理人员、透析技术人员、医院工作人员风险性最大,初发和几乎所有的再发性巨细胞病毒感染孕产妇的症状相同。

随着社会生活模式的改变和越来越多的儿童日托,在美国巨细胞病毒感染日益增多^[17]。每年在 3~4 万名先天感染巨细胞病毒的婴儿中,有 9 000 多名婴儿存在出生的后遗症^[18]。巨细胞病毒已成为围产期病毒感染最常见的原因,也是每年 3 000 个新增智力迟钝案例的直接因素^[19]。同时,巨细胞病毒也是先天性病毒性耳聋的主要原因^[20]。

3.2 产前感染 先天性感染的胎儿通常发生自母亲有初发感染,母体感染的时间和胎儿发育的时段认为是关键因素^[14],而分娩有临床症状的感染胎儿的风险为 40%~50%。巨细胞病毒的传播偶尔在血清反应阳性的连续怀孕的妇女中报道,但这些婴儿很少感染,因为母体的抗体提前提供了保护^[15]。全球估计 0.2%~2.4% 的活产婴儿在围产期获得病毒,其中只有 10% 在出生时表示出疾病的典型表现,另外的 5%~15% 无症状先天感染的婴儿将表现耳聋后遗症,神经发育延迟和或脉络膜视网膜炎。

^{*}原文摘译自 www.thefetus.net 中的病例报道专栏。

3.3 产前诊断 在比利时布鲁塞尔的一项研究中表明(1985~1992年),52名有先天性巨细胞病毒感染风险的妇女进行超声波检查、羊水和胎血取样,和其他非特异性的血液检测如白细胞计数、血红蛋白、红细胞压积、血小板和γ-谷氨酰转移酶测定。所有的测试结果显示,16例中有13例可以作出巨细胞病毒感染的产前诊断,有文字描述的超声报告为单独的报道,仅小部分的巨细胞病毒感染胎儿有回顾性分析。Drose等^[8]报告了10例胎儿为巨细胞病毒感染确诊患者,为最大的系列报道。其中:羊水1例正常,6例减少,3例增加,胎盘增大只占50%^[8]。产前B超发现包括(表1)脑积水(3例)、脑室周围钙化(2例)、非均匀脑实质(2例)、小头畸形(1例)、腹水(3例)、双侧胸腔积液(1例)、生长迟缓(2例)、心肌肥厚(2例)、室间隔异常(2例),并在盆腔多发囊肿(1例)。小头畸形、脑室周围钙化、脑脑室和胎儿宫内发育迟缓已在其他研究中报道^[3,8,9,10,16,21,22]。羊水过多和胎盘扩大先前为Price等描述^[24]。胎儿腹腔高回声团块有几例单独报道中描述^[8,11,12,16,21,24,25,26]。曾有一例报告指出脾大和胎儿宫内发育迟缓除非合并相关的小头畸形、肝大^[9]、产前腹水^[8,11,21,24]和/或水肿^[19,20],否则不足以预测胎儿100%死亡。

表1 巨细胞病毒感染的出生前超声所见

羊水:正常,减少或增加
胎盘增大(50%) ^[8]
脑积水
室周钙化
非均匀脑实质
小头畸形
腹水
双侧胸腔积液
生长迟缓
心脏扩大
心脏隔膜异常
骨盆囊性占位
腹部高回声团块
脾大
肝大
水肿
胎儿死亡

4 鉴别性诊断

婴儿或胎儿脾大的鉴别诊断是一个让人困扰的诊断难题。胎儿脾大的鉴别诊断尚未建立标准。然而,婴儿脾脏增大的鉴别诊断,除外淋巴瘤、多发性骨髓瘤、风湿性关节炎、或Felty综合征外,与成人相似(表2)。病原学上,一些早期异常的迹象可能发生在胎儿身上。

脾大一般继发于系统性疾病,提示淋巴、网状内皮组织或脾脏的血管组织异常。最常见的脾大病因是感染,其他的原因包括血液、代谢、血管、赘生、充血状态以及其他紊乱等。

表2 儿童脾大相关异常

感染	血液传染性感染非特异性脾炎 感染性内膜炎 传染性单核细胞增多症 肺结核 ^[33,34] 伤寒症 布鲁氏菌病 ^[35] 巨细胞病毒 梅毒 疟疾 ^[36,37] 组织胞浆菌病 弓浆虫病 黑热病 锥虫病 血吸虫病 ^[41,42] 丽什曼病 ^[40] 棘球蚴病 HIV 人类免疫缺陷病毒 腮腺炎 ^[46] 单核细胞增多症 风疹 ^[47]
与门静脉高压(斑提氏病)相关的充血性状态	肝硬化 ^[44] 门静脉或脾静脉血栓 ^[48] 右侧心衰
淋巴血液性紊乱	霍奇金病 非霍奇金淋巴瘤 组织细胞性增生症(高歇病、鞘磷脂沉积症)(郎格汉斯细胞增生症) ^[44,49,50] 多发性骨髓瘤 骨髓及外骨髓增殖综合征 ^[51,52] 溶血性贫血 地中海贫血症 ^[44] 白血病 遗传性球形红细胞贫血症 ^[53] 新生儿后天性溶血病 ⁵⁴ 镰状细胞贫血病 ^[55,56] 血小板减少性紫癜 胶原疾病 系统性红斑狼疮 Felty 综合征 风湿性关节炎
其他	肉状瘤病 淀粉样变性 脂质软骨营养障碍 血色素沉着病 莫奎欧氏综合征 ^[57] 特纳综合征
脾脏肿瘤	血管瘤 淋巴管瘤 淋巴管肉瘤

在本文报道的案例中,未发现脾梗死、肿块、门静脉或脾静脉血栓、门静脉海绵状变性的迹象,或其他脏器的不正常,

可能的病因来自某感染源导致的原发性脾淋巴增生、伴随补偿性再造血的新生儿溶血病,或白血病等。

较少考虑的因素包括其他淋巴血液性紊乱、沉积疾病、网状内皮组织增殖及红斑性狼疮综合征等。初步的血液化验显示没有淋巴血液性紊乱或成红细胞增多病。尿液和血液中 HIV 滴度、弓形体病、单纯疱疹百年病毒、风疹血清反应阴性,巨细胞病毒血清反应阴性的肝炎等可能有助于诊断。

5 相关的异常

巨细胞病毒伴随的异常涉及较多的系统。先天性巨细胞病毒感染典型的相关性表现包括:室周钙化、淤斑、脾大、肝大、早熟、脑积水、宫内发育迟缓、黄疸、头小畸形、脉络膜视网膜炎、耳聋、以及智力发育延缓等。

6 新生儿临床表现

先天性巨细胞病毒后遗症的临床表现主要为淤斑、黄疸、脾大和神经性听力损失等。

7 总论

宫内发育迟缓(IUGR)的早期发现、结合随后的超声跟踪评估,使我们能够诊断出本文报道的单发性脾大。尽管单独的超声异常不能提供明确诊断,但足以警示医生注意到出生前先天性疾病或紊乱的可能性并进一步检查。随着更多资讯的出现,宫内胎儿脾大的出现或许可以提示早期感染及多器官检查的必要性。根据对既往病例的复习,产前胎儿腹水和/或水肿是预后差的预测性指标。据报道,在主动母体感染后,采用羊水分析和胎血化验^[6,20,22,28,29,30,31,32]可以在产前诊断出胎儿巨细胞病毒感染,因此胎儿的超声评估是一个非常重要的胎儿筛查方式^[21]。如果进一步的关于新生儿服用甘昔洛的剂量和管理的临床试验可以成功改善巨细胞病毒感染导致的后遗症,早期探查各种异常及用于随访的超声检查将对于胎儿的治疗起一定的作用。

参 考 文 献

- [1] Berge P, Stagno S, Federer W, et al. Impact of asymptomatic congenital cytomegalovirus infection on size at birth and gestational duration[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9: 170-175.
- [2] Bale JF Jr. Human cytomegalovirus infection and disorders of the nervous system[J]. *Arch Neurol*, 1984, 41: 310-320.
- [3] Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence transmission to fetus, and clinical outcome[J]. *JAMA*, 1986, 256: 1904-1908.
- [4] McCracken GH Jr, Shinefield HR, Cobb K, et al. Congenital cytomegalic inclusion disease. A longitudinal study of 20 patients[J]. *Am Dis Child*, 1969, 117: 522-539.
- [5] Williamson WD, Desmond MM, Lafevers N, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus: disorders of language, learning, and hearing[J]. *Am J Dis Child*, 1982, 136: 902-905.
- [6] Conboy TJ, Pass RF, Stagno S, et al. Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection [J]. *J Pediatr*, 1987, 14: 343-348.
- [7] Berenburg W, Nankervis G. Long-term follow-up of cytomegalic inclusion disease of infancy[J]. *Pediatrics*, 1970, 46: 403-410.
- [8] Drose JA, Dennis MA, Thickman D. Infection in utero: US findings in 19 cases[J]. *Radiology*, 1991, 33: 239-242.
- [9] Eliezer S, Feldman E, Ehud W, et al. Fetal splenomegaly, ultrasound diagnosis of cytomegalovirus infection: a case report[J]. *JCU*, 1984, 12: 520-521.
- [10] Twickler DM, Perlman J, Maberry MC. Congenital cytomegalovirus infection presenting as cerebral ventriculomegaly or antenatal sonography [J]. *Am J Perinatol*, 1993, 10: 404-406.
- [11] Szeifert G, Csecsei K, Toth Z, et al. Prenatal diagnosis of ascites caused by cytomegalovirus hepatitis[J]. *Acta Paediatr Hung*, 1985, 26: 311-316.
- [12] Pletcher BA, Williams MK, Mulivor RA, et al. Intrauterine cytomegalovirus infection presenting as fetal meconium peritonitis[J]. *Obstet Gynecol*, 1991, 78: 903-905.
- [13] Kumar ML, Nankervis GA, Cooper AR, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus in infants of cytomegalovirus-excreting mother[J]. *J Pediatr*, 1984, 104: 669-73.
- [14] Stern H, Tucker SM. Prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *Br Med J*, 1973, 2: 268-272.
- [15] Rudolph AM, East Norwalk. Rudolph's pediatrics[M]. 19th ed. CT: Appleton & Lange, 1991.
- [16] Donnor C, Liesnord C, Content J, et al. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection[J]. *Obstet Gynecol*, 1993, 82: 481-6.
- [17] Dobbins JG, Stewart JA, Demmler GJ. Surveillance of congenital cytomegalovirus disease, 1990-1991 [R]. Collaborating Registry Group. *MMWR CDC Surveillance Summaries*, 1992, 42: 35-39.
- [18] Demmler GJ. Infectious diseases of America and centers for disease control. Summary of a workshop on surveillance for

- congenital cytomegalovirus disease[J]. Rev Infect Dis, 1991, 13: 315-329.
- [19] Mostoufi-Zadeh M, Driscoll SG, Bianco SA, et al. Placental evidence of cytomegalovirus infection of the fetus and neonate [J]. Arch Pathol Lab Med, 1984, 108: 403-6.
- [20] Strauss M. A clinical pathologic study of hearing loss in congenital cytomegalovirus infection [J]. Laryngoscope, 1985, 95: 951-62.
- [21] Hogge WA, Buffone GJ, Hogge JS. Prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: a preliminary report [J]. Prenat Diagn, 1993, 13: 131-136.
- [22] Lynch L, Daffos F, Emanuel D, et al. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection [J]. Am J Obstet Gynecol, 1991, 165: 714-718.
- [23] Williamson WD, Perry AK, Yow MD, et al. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection [J]. Am J Dis Child, 1990, 144: 1365-1368.
- [24] Price JM, Fisch AE, Jacobsen J. Ultrasonic findings in fetal cytomegalovirus infection [J]. JCU, 1978, 6: 268-300.
- [25] Dechelotte PJ, Mulliez NM, Bouvier RJ, et al. Pseudo-meconium ileus due to cytomegalovirus infection: a report of three cases [J]. Pediatr Pathol, 1992, 12: 73-82.
- [26] Foronzan I. Fetal abdominal echogenic mass: an early sign of intrauterine cytomegalovirus infection [J]. Obstet Gynecol, 1992, 80: 535-537.
- [27] Etches PC, Lemous JA. Nonimmune hydrops fetalis: report of 22 cases including three siblings [J]. Pediatrics, 1979, 64: 326-332.
- [28] Meisel RL, Alvarez M, Lynch L, et al. Fetal cytomegalovirus infections: a case report [J]. Am J Obstet Gynecol, 1990, 162: 663-664.
- [29] Weiner CP, Grose C. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by virus isolation of amniotic fluid [J]. Obstet Gynecol, 1990, 163: 1253-1255.
- [30] Hohlfield P, Vial Y, Maillard-Brignon C, et al. Cytomegalovirus fetal infection: prenatal diagnosis [J]. Obstet Gynecol, 1991, 78: 615-618.
- [31] Lamy ME, Mulongo KN, Gadsseux JF, et al. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection [J]. Am J Obstet Gynecol, 1992, 166: 91-94.
- [32] Dinsmoor JM, Grossman JH. Perinatal viral and parasitic infections [S]. ACOG Technical Bulletin 177, 1993.
- [33] Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases [J]. Pediatr Infect Dis J, 1991, 10: 832.
- [34] Schaaf HS, Gie RP, Beyers N, et al. Tuberculosis in infants less than 3 months of age [J]. Arch Dis Child, 1993, 69: 371-374.
- [35] Benjamin B, Annobil SH. Childhood brucellosis in southwestern Saudi Arabia: a 5 year experience [J]. J Trop Pediatr, 1992, 38: 167-172.
- [36] Hulbert TV. Congenital malaria in the United States: report of a case and review [J]. Clin Infect Dis, 1992, 14: 922-926.
- [37] Emanuel B, Aronson N, Schulman S. Malaria in children in Chicago [J]. Pediatrics, 1993, 92: 83.
- [38] Vogt M, Burghard R, Ruschoff J. Congenital malaria- a rare neonatal infection [J]. Monatsschr Kinderheilkd, 1990, 138: 224-226.
- [39] Barclay AJ, Coulter JB. Tickborne relapsing fever in central Tanzania [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1990, 84: 852-856.
- [40] Zijlstra EE, Alims K, el-Hassan AM, et al. Clinical aspects of Kala-Azar in children from the Sudan: a comparison with the disease in adults [J]. J Trop Pediatr, 1992, 38: 17-21.
- [41] Wiest PM, Wu G, Zhong S, et al. Schistosomiasis japonica on Jishan Island, Jiangxi Province, Peoples Republic of China: persistent hepatic fibrosis after reduction of the prevalence of infection with age [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1993, 87: 290-294.
- [42] Gryseels B. The epidemiology of schistosomiasis in Burundi and its consequences for control [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1991, 85: 626-633.
- [43] Desinor-Mompont OI, Gonzalez-Saldana N, Palacios-Saucedo G, et al. AIDS in children. Experience at the National Institute of Pediatrics [J]. Bol Med Hosp Infant Mex, 1992, 49: 566-572.
- [44] Shah R, Mahour GH, Ford EG, et al. Partial splenic embolization. An effective alternative to splenectomy for hypersplenism [J]. Am Surg, 1990, 56: 774-777.
- [45] Ades AE, Newell ML, Peckham CS. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. European collaborative study [J]. Lancet, 1991, 337: 253-260.
- [46] Lacour M, Maherzi M, Vienny H, et al. Thrombocytopenia in a case of neonatal mumps infection: evidence for further clinical presentations [J]. Eur J Pediatr, 1993, 152: 139-141.
- [47] Sugita K, Ando M, Makino M, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in congenital rubella virus and cytomegalovirus infections [J]. Neuroradiology, 1991, 33: 239-242.

- [48] Glassman MS, Klein SA, Spivak W. Evaluation of cavernous transformation of the portal vein by magnetic resonance imaging[J]. Clin Pediatr, 1993, 32: 77-80.
- [49] Henter JJ, Elinder G, Soder O, et al. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistocytosis[J]. Acta Paediatr Scand, 1991, 80: 428-430.
- [50] Kelly DA, Portman B, Mowat AP, et al. Pick disease type C: diagnosis and outcome in children[J]. J Pediatr, 1993, 123: 242-247.
- [51] Hickman MP, Lucas D, Novak Z, et al. Preoperative embolization of the spleen in children with hypersplenism[J]. J Vasc Radiol, 1992, 3: 647-652.
- [52] Mallouh AA, Sadi AR. Agnogenic myeloid metaplasia in children[J]. Am J Dis Child, 1992, 146: 965-967.
- [53] Koh MT, Ng SC. Hereditary spherocytosis: a study of 16 patients from University Hospital, Kuala Lumpur [J]. Singapore Med J, 1991, 32: 67-69.
- [54] al-Awami SM, al-Salem AH, Knox-Macaulay H, et al. Splenectomy for hematological disorders in the eastern province of Saudi Arabia[J]. Int Surg, 1992, 77: 60-63.
- [55] Christakis J, Vavatsi N, Hassapopoulou H, et al. A comparison of sickle cell syndrome in northern Greece[J]. Br J Hematol, 1991, 77: 386-391.
- [56] Adekile AD, McKie KM, Adeodu OO, et al. Spleen in sickle cell anemia: comparative studies of Nigerian and US patients [J]. Am J Hematol, 1993, 42: 316-321.
- [57] Tzanova I, Schwarz M, Jantzen JP. Securing the airway in children with the Morquio-Brailsford syndrome [J]. Anaesthesia, 1993, 42: 477-481.
- [58] George CD, Patton MA, el Sawi M, et al. Abdominal ultrasound in Noonan syndrome: a study of 44 patients[J]. Pediatr Radiol, 1993, 23: 316-318.

(王磊 欧阳艳丽 摘译 陈萍 校)

读者 · 作者 · 编者

本刊对照片及图像的要求

照(图)片每 3 张图单独占 1 页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每张照(图)片均应有必要的图题及说明性文字置于图的下方,并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写;图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记,病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度,并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短,不应超过 50 字,所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用 jpg 格式,分辨率不低于 300 像素/英寸,并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,文中应标记为“动态图 ×”。视频资料要求图像清晰稳定,剪接顺畅,保持可能获得的最高清晰度模式,视频文件采用 AVI 格式,大小在 5M 以内。每个文件名均应与文中的名称相符,如“动态图 ×”。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部

欢迎来稿 欢迎订阅

地址:上海市长乐路 536 号中国产前诊断杂志编辑部(200040)

电话:021-54045772 网上投稿:CJ PD2008 @gmail.com