

胎儿镜下头皮活检术对诊断胎儿白化病的应用价值

潘颜 陈功立* 马永毅 徐刚 姚宏 梁志清

(陆军军医大学(第三军医大学)附属西南医院 妇产科,重庆 400038)

【摘要】 目的 探讨胎儿镜下头皮活检术在产前诊断白化病的应用价值,以期以更安全有效的手术方式提高胎儿镜检查白化病的准确率。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法,以陆军军医大学第一附属医院2008~2016年期间住院行胎儿镜手术检查胎儿白化病的45例孕妇为研究对象,根据不同手术方式分为两组,组1(29例):行胎儿镜检查术+胎儿头皮活检术;组2(16例):仅行胎儿镜检查术。组1为在彩超引导下,应用直径1.0mm胎儿镜插入羊膜腔,直接观察胎头毛发颜色,并于胎儿镜下钳取少量胎儿头皮毛发行活检电镜诊断;组2为在彩超引导下,应用1.0mm胎儿镜插入羊膜腔,仅直接观察胎头毛发颜色。比较两组在胎儿白化病检查正确率、术后并发症情况差别。**结果** 组1:检出白头发1例,棕色头发1例,黄色头发3例,黑头发24例;联合胎儿头皮活检术,诊断白化病2例。分娩后证实胎儿白化病2例,余27例分娩后均无白化病表现,其中晚孕死胎引产1例,流产1例。组2:检出白头发6例,棕色头发1例,黑头发9例;根据术中录像,对照先证者头发颜色,反复观察胎儿头发及体毛颜色,诊断胎儿白化病6例。分娩后证实胎儿白化病6例,其余10例分娩后均无白化病表现,其中流产1例。两组对于检出胎儿白化病正确率及术后并发症无明显统计学差异($P>0.05$)。**结论** 胎儿镜下胎儿头皮活检会增加胎儿损伤及感染风险;胎儿镜检查联合头皮活检术与单纯应用胎儿镜检查相比对于诊断胎儿白化病并不能明显提高诊断的正确率。

【关键词】

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To evaluate the value of using fetal scalp biopsy under fetoscope in the prenatal diagnosis of fetal albinism. **Method** With a retrospective case-control study, 45 hospitalized pregnant women with the fetus at high risk of albinism were selected from department of Obstetrics and Gynecology, the first Affiliated Hospital of Army Medical University during 2008~2016, All cases were divided in two groups by different examination method: 29 cases underwent fetoscope surgery combined with fetal scalp biopsy(group 1), Ultrasound-guided, the endoscope enters the amniotic cavity, observe the color of fetal hair and the pincers were taken for a biopsy; 16 cases underwent fetoscope surgery alone(group 2), ultrasound-guided, the endoscope enters the amniotic cavity, observe the color of fetal hair directly. **Results**

One case of white hair, one case of brown hair, 3 cases of yellow hair, 24 cases of black hair were detected in group 1. Combined with fetal scalp biopsy, two cases of albinism were diagnosed; two cases of fetal albinism were confirmed after delivery. All the remaining 27 cases were normal after delivery, but one case of fetal death occurred in late pregnancy, one case had a miscarriage. In group 2, 6 cases of white hair, one case of brown hair, 9 cases of black hair were detected. According to the video during the surgery, contrasted the hair color of family albinism, 6 cases of albinism were diagnosed. 6 cases of fetal albinism were confirmed after delivery, all the remaining 10 cases were normal after delivery, but one case had a miscarriage three days after surgery. Compared the accuracy and complications of two groups, two groups

had no significant difference. **Conclusions** Fetal scalp biopsy can increase the risk of fetal injury and infection. Fetoscope surgery combined with fetal scalp biopsy was not significantly different from Fetoscope surgery in the Prenatal Diagnosis of Fetal Albinism.

【Key words】 fetal scalp biopsy; fetoscope; fetal albinism

白化病是黑色素或黑色素小体合成与转运障碍导致皮肤、毛发和眼睛色素部分或完全缺乏的一组遗传性疾病。鉴于该病危害性大且无法治愈,患者家庭再生育时往往选择产前诊断进行预防^[1]。目前产前诊断胎儿白化病的方式有两种:基因诊断及胎儿镜检查。基因诊断胎儿白化病可在妊娠早期进行,通过绒毛活检或羊水穿刺获取胎儿DNA,其准确性高且创伤小,不受孕周及白化病类型的限制,可作为首选的产前诊断方法,但基因诊断也有局限性,如果检测不到先证者致病性突变基因或仅检测到1个突变的等位基因,无法实施产前基因诊断。另外,白化病涉及多个基因座,由于多个突变基因的相互作用,胎儿的突变基因型与将来的临床表型是否符合,需要积累更多的资料阐明。对于先证者已死亡或基因检查失败的孕妇可补充行胎儿镜检查^[2],胎儿镜检查则是根据中国人种族黑发的特征,在胎儿镜下直接观察胎儿头发颜色,直观诊断胎儿是否患有白化病,具有快速,准确,安全等特点,有较高的临床诊断价值。但因胎儿镜诊断白化病受主观因素影响较大,既往常于胎儿镜下钳取少量胎儿头发及头皮活组织行头发或皮肤毛囊活检电镜诊断,以期提高检查准确性。此研究目的为明确胎儿镜下胎儿头皮活检术诊断胎儿白化病的应用价值。本研究比较了胎儿镜直接检查与胎儿镜检查联合胎儿头皮活检在白化病产前诊断中的准确率和并发症差异,以探讨胎儿镜下胎儿头皮活检对于诊断胎儿白化病的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2008年1月至2016年1月在西南医院产前诊断中心就诊的45例胎儿白化病高风险的孕妇。其中28例孕妇曾生育白化病患者,11例孕妇本人或丈夫为白化病患者,6例夫妻中一方近亲为白化病患者。所有孕妇入院前血常规及肝

功能检查结果正常,予收入院并择期行胎儿镜检查,根据手术方式不同分为2组,组1(29例):行胎儿镜检查术+胎儿头皮活检术,本组孕妇平均年龄(30.41±5.02)岁,平均孕(24.99±2.00)周;组2(16例):仅行胎儿镜检查术,本组孕妇平均年龄(30.00±4.50)岁,平均孕(24.98±1.53)周。两组基本资料对比无统计学差异。详见表1。

1.2 诊断方法

1.2.1 胎儿镜检查直接诊断 孕妇腹部皮肤消毒后,局部皮肤浸润麻醉,B超下明确胎盘位置及胎儿体位,在B超定位下,尽量避开胎盘,取接近胎儿头部为穿刺点,在腹部皮肤造一直径1mm小口,穿刺套管针经过腹壁进入羊膜腔,见羊水溢出立即置入胎儿镜(型号Olympus,直径1mm,长度160mm)。术中采用37℃生理盐水做羊水交换液,避免羊水血染,保持视野清晰明朗,保留胎儿镜录像。在B超引导下寻找胎儿头部,观察胎儿头发颜色,如为黑色诊断为无白化病;如为白色诊断为白化病;如为黄色或棕色,则需结合先证者头发颜色和胎儿镜录像,综合考虑白化病可能性。检查完毕后,取出胎儿镜,住院观察2~3天,如有宫缩情况则保胎治疗,住院期间完善胎儿系统超声检查,出院后随诊至妊娠结束。

1.2.2 胎儿镜检查联合头皮活检诊断 胎儿镜检查方法同胎儿镜直接诊断,在B超引导下寻找胎儿头部,观察胎儿头发颜色,检查后并于胎儿镜下钳取少量胎儿头皮行活检电镜诊断^[3]。如头发为黑色,或电镜下可见晚期(Ⅲ和Ⅳ期)黑色素小体,可以诊断无白化病;如为白色,且电镜下未见(Ⅲ和Ⅳ期)黑色素小体诊断为白化病;如为黄棕色,电镜下可见晚期(Ⅲ和Ⅳ期)黑色素小体,可以诊断无白化病,若电镜下未见(Ⅲ和Ⅳ期)黑色素小体可考虑白化病。术后处理同上。

1.3 数据统计 采用统计学软件SPSS22进行统计分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用卡方检

验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表1 两组研究对象一般资料

	胎儿镜+胎儿头发 活检组($n=29$)	胎儿镜检查组 ($n=16$)	P
年龄(岁)	30.41±5.02	30.00±4.50	0.493
孕周(周)	24.99±2.00	24.98±1.53	0.789
曾生育白化病儿[例(%)]	18(62.0)	10(62.0)	1.000
孕妇或丈夫白化病[例(%)]	7(24.0)	4(25.0)	1.000
近亲为白化病[例(%)]	4(14.0)	2(13.0)	1.000

2 结果

2.1 两组高危孕妇检查结果

2.1.1 胎儿镜检查组 胎儿镜操作均成功,手术时间10~40分钟。检出白头发6例,黑头发9例,棕色头发1例,对于棕色头发病例建议行白化病基因检查,孕妇及家属拒绝白化病基因检查,根据术中录像,对照先证者头发颜色,反复观察胎儿头发及体毛颜色,最终诊断胎儿白化病6例。

2.1.2 胎儿镜+胎儿头发活检组 胎儿镜操作与活检取材均成功,手术操作时间15~60分钟。白色头发1例,黄色头发3例,棕色头发1例,黑头发24例;对于黄色及棕色头发病例建议行白化病基因检查,孕妇及家属拒绝基因检查。联合胎儿头皮活检术,其中1例淡黄色头发胎儿电镜下未见明显晚期黑色素小体,高度怀疑白化病,诊断白化病2例。

2.2 两组术后妊娠结局比较

2.2.1 胎儿镜检查组 诊断为白化病儿的6例孕妇行中孕引产终止妊娠,分娩后证实胎儿为白化病6例,其余10例分娩后均无白化病表现,其中流产1例。9例孕妇分娩正常胎儿。白化病胎儿患病率为6/16(30.7%)。诊断白化病正确率为100%。

2.2.2 胎儿镜+胎儿头发活检组 诊断为白化病儿的孕妇行中孕引产终止妊娠,分娩后证实胎儿为白化病;高度怀疑胎儿白化病的孕妇拒绝基因诊断,直接引产,引产后证实为白化病儿;分娩后证实胎儿白化病2例,余27例分娩后均无白化病表现,其中1例于孕7月发生不明原因死胎,另1例于术后3天启动宫缩流产,其余25例均得到正常胎儿。白化病胎儿患病率为2/29(6.89%)。诊断白化病正确率为100%。

两组分娩后结果对比,两组对于检出胎儿白化病正确率均为100%,检查准确性无差异。两组对于术后并发症也无明显统计学差异($P > 0.05$),详见表2,但组1(胎儿镜检查术+胎儿头发活检术)耗时更长,对胎儿损伤更大。

表2 两组术后并发症比较

	胎儿镜+胎儿头发活检组 ($n=29$)[例(%)]	胎儿镜检查组 ($n=16$)[例(%)]	χ^2	P
流产	1(3.4)	1(6.3)	0.054 ^a	1.000
死胎	1(3.4)	0(0.0)	0.747 ^a	1.000

3 讨论

3.1 白化病是一种由于酪氨酸酶缺乏引起的遗传病,根据涉及的不同基因类型,白化病可以分为非综合征型和综合征型,非综合征型包括眼皮肤白化病I~IV型(OCA1~4型)和眼白化病型(OA型)。临床上以非综合征型白化病常见,占90%以上,其中又以眼皮肤白化病最常见。目前检查白化病方式为:①进行产前基因诊断;②应用胎儿镜进行检查。对于基因检查有困难的高危孕妇,鉴于中国人种族黑发的特征,且OCA1和OCA2较为常见,可于孕22~26周行胎儿镜检查,直接观察胎儿头发颜色,明确胎儿有无白化病。在胎儿镜下,OCA2及OCA4型白化病胎儿头发可能是黄色或棕黄色,与正常胎儿头发颜色存在一定重叠,判断是否为患儿较困难^[4],既往常于胎儿镜下钳取少量胎儿头发及头皮活组织行毛囊活检电镜诊断,以期提高检查准确性。但该方法为有创操作,手术时间延长,存在损伤胎儿及感染风险,术中取胎儿头发时常伴随头皮损伤出血,甚至有文献报道^[5]胎儿出生后可见头皮缺损的情况。且诊断限于酪氨酸酶活性阴性的白化病,胎儿头发或皮肤毛囊活检电镜诊断仅能对一半左右的白化病做出产前诊断。

3.2 此项结果说明,胎儿镜检查联合头皮活检术较单纯应用胎儿镜检查对白化病诊断正确率及并发症无统计学差异,胎儿头皮活检术并不能显著提高胎儿白化病诊断正确率。但从研究中可看出胎儿镜检查联合胎儿头皮活检术耗时更长,对胎儿损伤更大。因样本量较少,目前仍需积累该手术在诊断胎儿白

化病应用的相关经验。

综上所述,对于诊断胎儿白化病,胎儿镜检查联合胎儿头皮活检术并不比单纯胎儿镜检查术更加优越,在进行胎儿镜检查白化病手术时,我们的选择将更加自由,可以选择更为安全、有效的手术方式。

参 考 文 献

[1] 袁萍,李卓,夏涛,等. 中国白化病群体调查研究 25 年-回顾与展望[J]. 中国优生与遗传杂志,2006,14(4):612.

[2] 吴玉珍,孙念怙,王风云. 应用胎儿镜诊断胎儿白化病 14 例报告[J]. 中华妇产科杂志,1998,33(8):482-484.

[3] Benzie BJ, Doran TA. The fetoscope: a new clinical tool for prenatal genetic diagnosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1975, 121: 460-462.

[4] 龙燕,刘俊涛. 白化病产前诊断的研究进展[J]. 实用妇产科杂志,2009,12(25):705-706.

[5] Falik-Borenstein TC, Holmes SA, Borochoowitz Z, et al. DNA-based carrier detection and prenatal diagnosis of tyrosinase-negative oculocutaneous albinism(OCA1A)[J]. Prenat Diagn,1995,(514):345-359.

(收稿日期:2018-01-09)

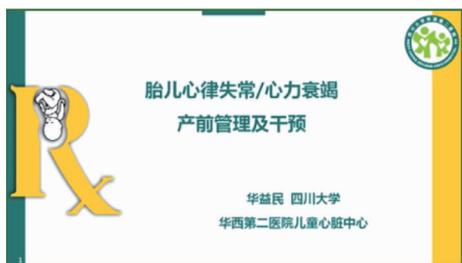
编辑:宋文颖

· 视频导读 ·

胎儿心律失常/心力衰竭产前管理及干预

华益民

(四川大学华西第二医院儿童心脏中心)



胎儿心脏病学是涉及胎儿心脏发育胚胎学、病理生理学、诊断工具及技术、治疗学等的亚专业学科。它涉及胎儿心脏结构异常、胎儿心律失常、胎儿心力衰竭、胎儿心肌疾病、胎儿心脏肿瘤以及其他胎儿心脏方面的问题。

本课件主要阐述了胎儿心律失常失常/心力衰竭的产前管理及干预,由来自华西第二医院儿童心脏中心的华益民教授主讲。

从这个视频中,我们可以学习到胎儿心率正常范围、胎儿心律失常诊断要点、胎儿心律失常的诊断工具、胎儿心脏结构及功能的诊断、胎儿心律失常的预后及处理等内容。对临床处理胎儿心脏问题有指导意义。

DOI: 10. 13470/j. cnki. cjpd. 2018. 01. 009