论著

文章编号:1000-5404(2012)02-0110-03

性染色体异常胎儿畸形形态学特征与临床分析

董艳玲[1],张晓航[2],胡 华[1],胡华梅[1],胡 斌[1],徐聚春[1],龙 洋[1],章 容[1],姚 宏[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:妇产科产前诊断中心[1],超声科[2])

[摘要] **目的** 探讨性染色体异常合并先天性畸形的类型及其病理特征,并结合临床资料及产前超声筛查结果进行分析,为孕妇提供选择妊娠结局的科学依据。**方法** 对我院2007年4月至2009年8月2 338例有产前诊断指征的孕妇行羊膜腔或脐静脉穿刺术后进行胎儿染色体核型分析,对终止妊娠后娩出胎儿进行病理解剖,并结合临床资料及超声结果进行对比分析。**结果** 108例畸形胎儿中共检出18例性染色体异常,其中8例有颈部水囊瘤、生殖器发育异常,其与性染色体异常关系密切,尤其是与Turner综合征(Turner syndrome,TS)。冠状幼稚子宫、心脏畸形、唇腭裂也是常见的畸形。**结论** 性染色体异常也是导致胎儿多发性畸形和性腺发育不全的重要原因,因此应在染色体核型结合超声诊断下慎重选择是否终止妊娠。

[关键词] 性染色体异常;出生缺陷;病理诊断
[中图法分类号] R596.1;R714.53;R361 [文献标志码] A

Morphological features and clinical analysis of fetuses with sex chromosome abnormalities

Dong Yanling[1], Zhang Xiaohang[2], Hu Hua[1], Hu Huamei[1], Hu Bin[1], Xu Juchun[1], Long Yang[1], Zhang Rong[1], Yao Hong[1] (Center of Prenatal Diagnosis, Department of Gynecology and Obstetrics, [2]Department of Ultrasonography, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the congenital anomalies and pathological features of fetuses with abnormal sex chromosome, and integrate these features with clinical data and prenatal ultrasonographic results in order to provide more solid evidences for prenatal diagnosis. **Methods** A total of 2 338 pregnant women who need prenatal diagnosis in our center during April 2007 to August 2009 were enrolled in this study. Their samples of amniocentisis or cordocentesis of the fetuses were collected for cytogenetic analysis. After pregnancy termination, the fetuses were observed pathologically, and the results were analyzed and compared with prenatal ultrasound results. **Results** Among the 108 fetuses with congenital anomalies, there were 18 cases with sex chromosomal abnormalities. Eight of them showed abnormal phenotypes such as cystic hygroma and genital malformation, which were closely related with abnormal sex chromosome. Tuner syndrome was found in most features. Coronary naive uterine, heart deformity and cleft lip and palate were the most common abnormal phenotypes. **Conclusion** Sex chromosome abnormalities are one of reasons for fetal multiple deformities and gonadal dysgenesis. So clinical, cytogenetic, and ultrasound data should be integrally considered for proper prenatal diagnosis of fetus.

[**Key words**] sex chromosome abnormality;birth defect;pathological diagnosis

Corresponding author: Yao Hong; Tel:86-23-68765907, E-mail:yaohong6319@sina.com

性染色体异常是产前及出生后最常见的染色体异常,每400个新生儿中就会有1个性染色体异常儿。近年来除生殖器发育异常外,其他胎儿先天性畸形与性染色体异常的关系越来越受到关注。随着产前超声诊断技术的不断发展,许多胎儿结构异常可以在产前发现。Nicolaides等[1]认为,胎儿多发畸形与染色体异常有明显关系。超声检出的畸形数目越多,胎儿染色体异常的发生概率也越高。应用超声引导羊水或脐血穿刺取标本进行染色体核型分析可明确诊断。本研究旨在通过胎儿染色体核型分析结合超声及病理解剖对性染色体核型异常胎儿合并先天性畸形进行分析,并对妊娠结局提供科学指导。

[通信作者] 姚 宏,电话:(023)68765907,E-mail:yaohong6319@sina.com

1 资料与方法

1.1 对象

2007年4月至2009年8月在本中心行产前诊断的2 338例高危妊娠孕妇(高龄妊娠、唐氏高风险、家族不良产史、B超提示胎儿结构异常),年龄21~41(27.71±5.09)岁,孕16~34

(25.61±4.92)周。

1.2 方法

1.2.1 染色体核型分析 超声引导下行羊膜腔穿刺术(孕19~24周)或脐静脉穿刺术(大于24周)抽取羊水或胎儿脐静脉血,严格按照羊水细胞、外周血淋巴细胞培养操作规范进行培养后,进行染色体核型分析,常规G显带,每例计数20~30个分裂象,分析3个核型。

1.2.2 胎儿病理检查 常规尸体解剖,以WHO提出的出生时已出现的肉眼表型及解剖所见所能确认的形态异常为先天性畸形的定义作为诊断标准。畸形名称主要参照《ICD-10编码》[2]。

2 结果

2.1 性染色体异常核型

在2 338例高危孕妇羊水及脐血染色体核型分析中,共检出性染色体异常18例,其中TS 8例占44%[包括45,X 4例,45,X/46,XY 2例,45,X/46,X,r(X)2例],47,XXY 3例(17%),47,XXX 3例(17%),46,XX外生殖器为男性2例(11%),46,XY生殖器发育模棱两可2例(11%)。

2.2 染色体异常胎儿的病理解剖观察

性染色体异常病例均合并有不同程度的结构畸形,涉及多个脏器及各个系统。8例TS中涉及4个系统6种畸形,4例有先天性心脏病,主要以室间隔缺损为主,4例合并有颈部水囊瘤。1例合并有肾脏发育不良,1例胃泡发育异常。3例47,XXY,其中2例合并有心脏发育异常,1例合并有肺动脉狭窄,1例超声与解剖均未见异常。3例47,XXX,超声与病理解剖均未见异常。2例46,XX外生殖器为男性,均合并有单脐动脉及外生殖器发育不良,其中1例还合并有消化道畸形。2例核型为46,XY,生殖器发育均为模棱两可,其中1例合并有心脏畸形。病理解剖结果与超声结果比对见表1。

3 讨论

目前最常见的性染色体异常综合征主要有Turner综合征、Klinefelter综合征、超雌综合征和超雄综合征等。本研究通过染色体核型分析结合超声检查,发现18例性染色体异常胎儿,引产后病理解剖,均发现不同程度的结构畸形。

TS在存活女婴中发病率为1/2 500,在临床妊娠中的发病率为3%,然而只有约1%的胚胎可存活至足月妊娠,其余大部分在胚胎早期自然流产[3]。由于X染色体的完全或部分单体致TS具有复杂的表型特征,主要有身材矮小、卵巢功能丧失、先天性心脏畸形、蹼状颈、淋巴水肿以及其他解剖学上的畸形和生理功能障碍。目前研究证实颈部水囊瘤是TS常见的结构畸形之一,约59.5%的TS患有颈部水囊瘤,其中81.6%的病例核型为45,X,嵌合体核型占16.8%[4]。近年来研究表明,20%~30%的TS患者合并有心血管系统发育畸形,主要为二尖瓣病变及主动脉狭窄;30%~40%有肾脏畸形[5-6]。本研究发现8例TS,核型为45,X的有4例均合并有颈部水囊瘤,其中2例还合并有心血管系统畸形,主要为主动脉狭窄、室间隔缺损,与文献报道基本相符。本研究还发现2例45,X/46,X,r(X),

表1 18例染色体核型异常胎儿的解剖所见与超声诊断结果对比

年龄(岁)	孕周	核型	超声结果	病理解剖
28	22+	46,XX	单脐动脉,消化道狭窄;腰骶部脊柱裂;心脏畸形	单脐动脉,消化道狭窄;腰骶部脊柱裂;心脏畸形,左冠状动脉由肺动脉发出,并回血于右心房,外生殖器发育不良
24	29+	46,XX	单脐动脉;羊水过多	单脐动脉;外生殖器发育不良
33	29+	46,XY	单脐动脉;全身水肿,	模棱两可的外生殖器、双侧条索状性腺
31	28+	46,XY	心脏、肾脏及脊柱畸形	室间隔巨大缺损;男性生殖器、一侧条索状性腺;脊柱裂
40	34+	45,X/46,X,r(X)	单心室、卵圆孔间距增宽、室间隔缺损	单心室、卵圆孔间距增宽约0.9 cm;室间隔缺损,心胸比列增大
21	20+	45,X/46,X,r(X)	室间隔缺损;右室壁增厚,卵圆孔间距12.9 mm	胎儿多发性畸形,室间隔缺损(缺损位于三尖瓣下缘面积约0.5 cm×0.4 cm);肺动脉内径增宽(肺动脉半口周径约为1.0 cm)
35	22+	45,X	胎儿全身皮肤增厚,头颈部囊性回声;考虑淋巴水囊瘤;右侧胸腔少量积液;双肾液性暗区;重度积水;多囊性肾发育不良	淋巴水囊瘤,双肾重度积水,多囊性肾发育不良,右侧胸腔少量积液。
25	16+	45,X	胎儿全身水肿;颈部水囊瘤	胎儿全身水肿;颈部水囊瘤
27	29+	45,X	颈淋巴水囊肿;室间隔缺损	颈部水囊瘤;冠状幼稚子宫;室间隔缺损
35	24+	45,X	颈部水囊瘤;主动脉狭窄	颈部水囊瘤;主动脉狭窄
33	26+	45,X/46,XY	胃泡未见显示;羊水过多,	无明显异常
32	20+	45,X/46,XY	单脐动脉;小室缺可能,	单脐动脉;室间隔缺损
28	21+	47,XXX	超声未见异常	病理检查未见异常
25	20+	47,XXX	超声未见异常	病理检查未见异常
27	19+	47,XXX	超声未见异常	病理检查未见异常
37	29+	47,XXY	胎儿肺动脉狭窄;室缺	胎儿肺动脉狭窄;室缺
39	28+	47,XXY	胎儿心脏发育异常	室间隔巨大缺损;卵圆孔距离增宽
29	20+	47,XXY	超声未见异常	病理检查未见异常

此种核型也是TS综合征的一种,根据文献[7]报道此类核型占TS综合征的5%。Jani等[8]认为r(X)缺少X失活中心(X inactivation center,XIC),缺乏相关基因的剂量补偿,导致先天畸形和/或智力障碍,症状甚至可能比45,X核型更为严重。环状X染色体由于染色体长臂部分遗传物质缺失量和断裂点位置不同而导致临床表现的差异,如长臂丢失确定局限于端粒附近,环状X染色体携带者可具有生育能力。本组B超及病理解剖结果显示,胎儿单心室、卵圆孔间距增宽直径约0.9 cm以及室间隔缺损等心脏多发畸形,与文献报道相符。另外本组中2例嵌合体核型(45,X/46,XY)在产前超声筛查中并未明确检出形态学畸形,而是表现为一些非特异性的超声征象,如胃泡显示不清,羊水过多,心脏室间隔缺损可能,肾回声增强。Chen等[9]报道超声是TS产前诊断可靠的软指标,但一些非TS相关的颈部水囊瘤、胎儿水肿及心血管系统异常也常常使产前超声无法确诊TS,因此,我们认为超声结合遗传学检测可为产前筛查性染色体异常提供证据。

性反转综合征是性分化异常中的一种重要类型,主要表现为性腺性别与遗传性别相反,包括XX男性性反转和XY女性性反转[10-13]。本组2例超声提示多发畸形的胎儿,单脐动脉及羊水过多,羊水及脐带血染色体核型分析显示为46,XX男性性反转综合征,病理解剖结果除超声所见外还发现生殖器为男性。本组2例引产胎儿均因为超声提示单脐动脉,脊柱发育畸形,来本中心行脐带血穿刺染色体核型分析。性反转综合征除生殖器发育不良外,表型常为正常男性或女性,如未合并脏器畸形产前诊断往往会漏诊此类患者。

47,XXX属于性染色体非整倍体,存活女婴中发病率为1/1 000,大部分患者表型正常且具有生育能力,其后代患有染色体异常的概率并不比正常人的后代有显著提高。约10%患者表现为畸形[14],主要有泌尿生殖器畸形、肾脏畸形及卵巢畸形等。Murrain等[15]认为此患者还具有心血管系统畸形,主要包括室间隔缺损、肺动脉狭窄及主动脉缩窄。本组3例患者超声及病理解剖均未见异常,但患者及家属仍选择终止妊娠。

综上分析,性染色体异常也是导致胎儿多发性畸形和性腺发育不全的重要原因。产前超声筛查若发现胎儿畸形,应进行遗传学检查,尤其是发现颈部水囊瘤、胎儿水肿,及室间隔缺损等畸形常提示性染色体异常可能性大,另建议仔细探查胎儿生殖器、尿道(尿道下裂可能为性染色体异常),若有相应发现应考虑性染色体核型异常的可能。不同患者受染色组异常的影响差异很大,给遗传咨询,以及患者家长的正确选择带来了一定的难度。临床可辨认的先天畸形新生儿,送检染色体的阳性率极高,既有助于明确病因,也可为下次妊娠时优生咨询提供依据,通过对不同类型和数量的胎儿结构畸形和微小畸形与染色体异常的关系研究从而对具有上述病变的胎儿遗传咨询和染色体产前诊断做一个更好的指引。

参考文献:

[1] Nicolaides K H, Snijders R J, Gosden C M, *et al*. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities [J]. Lancet, 1992, 340(8821): 704-707.

[2] World Health Organization. ICD-10 international statistical classification of diseases and related health problems[M]. Geneva: WHO, 1992.

[3] Loscalzo M L. Turner Syndrome[J]. Pediatr Rev, 2008, 29(7): 219-227.

[4] Loscalzo M L, Bondy C A, Biesecker B. Issues in prenatal counseling and diagnosis in Turner Syndrome[J]. Int Congr Ser, 2006, 1298: 26-29.

[5] Papp C, Beke A, Mezei G, *et al*. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases[J]. J Ultrasound Med, 2006, 25(6): 711-717.

[6] Kim H K, Gottliebson W, Hor K, *et al*. Cardiovascular anomalies in Turner: syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(2): 454-460.

[7] Rodriguez L, Diego-Alvarez D, Lorda-Sanchez I, *et al*. A small and active ring X chromosome in a female with features of Kabuki syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A (21): 2816-2821.

[8] Jani M M, Torchia B S, Pai G S, *et al*. Molecular characterization of tiny ring X chromosomes from females with functional X chromosome disomy and lack of cis X inactivation[J]. Genomics, 1995, 27(1): 182-188.

[9] Chen C P, Chien S C. Prenatal sonographic features of Turner syndrome [J]. J Med Ultrasound, 2007, 15(4): 251-257.

[10] Parada-Bustamante A, Rios R, Ebensperger M, *et al*. 46, XX/SRY-negative true hermaphrodite[J]. Fertil Steril, 2010, 94(6): 2330. e13-2330. e16.

[11] Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, *et al*. Clinial, hormonal and cytogenetic evaluation of 46, XX males and review of the literature [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005, 18(8): 739-748.

[12] Rajender S, Rajani V, Gupta N J, *et al*. SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility [J]. Mol Hum Reprod, 2006, 12(5): 341-346.

[13] Looijenga L H, Hersmus R, de-Leeuw B H, *et al*. Gonadal tumours and DSD[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010, 24(2): 291-310.

[14] Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, *et al*. A review of trisomy X (47, XXX)[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 8.

[15] Murrain L, Shanske A L. Triple X syndrome accompanied by aortic coarctation[C]//American College of Medical Genetics Annual Meeting, Pheonix, 2008.

(**收稿**:2011-07-27;**修回**:2011-09-23)

(编辑 栾 嘉)