

胎儿巨细胞病毒感染 1 例及文献复习

盛晴 魏瑗 原鹏波 张洪影 赵扬玉

(北京大学第三医院 妇产科,北京 100191)

【中图分类号】 R714.53 【文献标识码】 B

1 临床资料

1.1 基本资料 孕妇,32 岁,G1P0,主因“停经 23 周,发现巨细胞病毒感染 1 周余”收入院。患者平素月经规律,7/28 天,LMP 2012.3.1,EDC 2012.12.08。核对孕周准确,规律产检。

1.2 检查诊断 孕 8⁺周时测母血 CMV-IgM:60.2 IU/ml(+)(正常值为 0~30 IU/ml),CMV-IgG:22 IU/ml(+)(正常值为 0~0.4 IU/ml)。孕 9⁺周测母血 CMV-DNA PCR 结果为阴性。孕 15⁺周测母血 CMV-IgM:44.2 IU/ml(-),CMV-IgG:3.9 IU/ml(+). IgG 亲和力检查提示中等程度亲和力。孕 22⁺周测母血 CMV-IgM:8.0 IU/ml(-),CMV-IgG:1.1 IU/ml(+),同日行羊水穿刺术,羊水 CMV-DNA PCR 结果为阳性,定量为 10⁷ copies/ml。超声筛查胎儿结构未见明显畸形。既往 3 年前因“泌乳”于北京协和医院确诊为高泌乳素血症,口服溴隐亭 2.5mg/d 至孕 4 个月停药。患者要求终止妊娠入院。孕 23⁺周抽取脐血检查,CMV-DNA PCR 结果为阴性,CMV-IgM:9.5 IU/ml(-),CMV-IgG:7.9 IU/ml(+),同时取母血和尿液 CMV-DNA PCR 结果均为阴性。米非司酮联合米索前列醇引产,娩出男性死胎,身长 34 cm,体重 730 g,外观未及明显畸形。送病理检查。流产后第 3 天,复测母亲尿液 CMV-DNA PCR 结果也为阴性。病理结果回报:各脏器组织学结构基本正常,与妊娠月份基本相符。胎儿肺、肝、肾和胎儿脐部组织 CMV-DNA PCR 检测均为阴性。患者流产 3 个月后门门诊复查测母血 CMV-IgM:17.2 IU/ml(-),CMV-IgG:11.2 IU/ml(+).

2 讨论

人巨细胞病毒是引起宫内感染的最常见病原体,在活产儿中的发生率为 0.2%~2.2%,由原发性感染而导致的宫内传播几率为 30%~40%。10%~15%的先天性感染婴儿在出生时有包括 FGR、小头畸形、肝脾肿大、脉络膜视网膜炎等症状。5%~15%的无症状先天性感染婴儿将会发生感觉神经性听力损伤、心理运动发育迟滞等后遗症。目前诊断原发性感染主要是依据出现抗体血清学转换,或者伴有低 IgG 亲和力的特异性 IgM 抗体。本病例孕早期母血测 IgM 阳性,IgG 中等亲和力,提示原发性感染可能性大。由于潜在的胎儿感染风险以及缺乏有效的治疗手段,对先天性巨细胞病毒感染的产前诊断就显得尤为重要。目前产前诊断方法主要有羊膜腔穿刺术、脐静脉穿刺术等。

2.1 羊膜腔穿刺术及羊水病毒载量测定在先天性巨细胞感染中的诊断价值 SOGC^[1]在 2010 年实践指南中将羊水中 CMV 病毒的分离作为产前诊断胎儿 CMV 感染的金标准。CMV 病毒需要经胎盘传播、感染肾脏,病毒经肾小管分泌和排泄需要约 7 周的时间,因此羊膜腔穿刺的最佳时间应在推定母亲感染至少 7 周后且妊娠 21 周后。羊水 CMV 载量对妊娠结局的预测价值一直存在争议。Guerra B 等^[2]提出 PCR 定量大于 10³ GE/ml 是先天性感染的确证征象,对是否终止妊娠有建议价值,而羊水 PCR 定量大于 10⁵ GE/ml 者均有症状,从而确立了羊水中 CMV-DNA 定量在先天性巨细胞病毒感染产前诊断中的地位。但 Picone O 等^[3]曾报道 42 例孕妇羊水标本的 CMV-DNA 定量分析,其中 29 例在胎儿期或新生儿期有严重症状者羊水 CMV-

DNA 病毒载量中位数,与其余 13 名无严重症状者无显著性差异。Fabbri E^[4] 也指出羊水中 HCMV-DNA 病毒载量与胎儿预后之间缺乏紧密联系,主要与母体感染的孕周、宫内感染的时间、羊穿的时间以及对胎儿时期随访有关。本例羊水中 PCR 定量 10^7 copies/ml,因此高度可疑存在 CMV 的宫内感染。

2.2 脐静脉穿刺术及脐血检查在先天性巨细胞感染中的诊断价值 由于脐静脉穿刺存在一定的风险,目前尚不作为 CMV 宫内感染的常规诊断。近年来研究提示脐血检测在 CMV 宫内感染诊断及预后分析上有特殊意义。邓东锐等^[5]曾报道对 40 例 IgM 阳性的孕妇行脐静脉穿刺术,妊娠丢失率无显著增加,且脐血 CMV-DNA PCR 结果与生后诊断一致。傅文婷等^[6]曾报道对 79 例 CMV 感染的孕妇行脐血检查,其中 3 例脐血 HCMV mRNA 阴性但羊水阳性中,2 例追踪至产后证实无宫内感染,提示脐血的产前诊断价值优于羊水。既往认为 $\beta 2$ 微球蛋白是提示有症状 HCMV 感染的有力指标,Benoist G 等^[7]发现脐血血小板计数每下降 $10^4/\text{mm}^3$,预后不良的优势比为 1.24,证实胎儿血小板减少可作为预后不良的独立预测因素。Fabbri E^[8]等曾报道通过对 47 例孕妇脐血标本进行包括免疫学($\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 的比例、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 的比例和 $\text{CD}3^+ \text{HLA-DR}^+$)、血液病学(血小板和白细胞计数、淋巴细胞的百分比)、生化指标(AST、ALT、 γ -GT、 $\beta 2$ 微球蛋白)和病毒学参数(HCMV 特异性的 IgM、CMV-DNA、p56、p72)的检测,结果显示感染与未感染胎儿的脐血免疫学和生化指标有显著性差异。病毒学感染指标 IgM、DNA 拷贝数等,在无症状胎儿组显著地低于有症状组,并提出特异性与非特异性指标相结合是确诊和预后估计的良好指标。这些检测结果不仅提示感染,也对 HCMV 所造成的器官损伤及后遗症有预测价值。本病例通过脐血 CMV-DNA、IgM 均未检出,提示胎儿可能预后较好。

2.3 胎盘及胎儿病理学检查 除少数经生殖道感染外,一直以来都认为胎盘是 CMV 垂直传播的最主要途径,Gabrielli L 等^[8]曾对 34 名在孕 20~21 周经羊水 CMV 载量 $>10^5/\text{ml}$ 的胎儿胎盘行组织

学检查,结果所有的胎盘、胰腺、87%的肺脏以及肾脏、71%的肝脏、44%的心脏和 55%的脑组织均表现为 CMV 阳性。而本病例对引产后胎儿进行的胎盘检测未发现 CMV-DNA,可能有以下原因:当循环内存在中等滴度中和抗体时,CMV 在胎盘中的感染呈现局灶性^[9];CMV 病毒直接穿过胎盘进入胎儿组织或羊膜腔而胎盘滋养细胞未被感染^[10];亦有报道胎盘免疫细胞具有对 CMV 的清除作用:CMV 通过其上的 gB 糖蛋白与树突状细胞上的 DC-SIGN 相互作用,介导 CMV 在胎盘蜕膜界面的清除,还能与 Toll 样受体相互作用引发由 $\text{IFN-}\alpha/\beta$ 通路所介导的炎症反应,最后,随着 IgG 亲和力的提高,IgG 与病原体形成 IgG 病毒体复合,与 $\text{M}\phi$ 上 $\text{Fc}\gamma \text{ I}$ 型受体的连接而清除病毒体^[11]。

针对本病例胎儿的肾脏、肝脏、肺脏的 PCR 检测均未发现 CMV DNA,超声检查未见明显异常,提示即使胎儿足月分娩也可能无明显异常,即病毒感染胎儿但并未发病。可以用以下机制解释:① IgG 的中和作用:静脉或脐静脉穿刺注射 HIG 可明显改善胎儿预后,IgG 可降低母体及胎盘病毒载量,甚至减少已经发生的影像学异常,本病例孕 25⁺ 周脐血穿刺结果显示 CMV-IgG+,提示母体及胎儿体内的 IgG 可能有一定的中和保护作用^[12];② Guerra B^[2]也曾提出当 CMV-DNA PCR $<168\text{GE}/\text{ml}$ 时胎儿未见明显异常,提示一定载量的巨细胞病毒可被胎儿的免疫系统清除。此外,针对 DNA 的检测只能反映病毒 DNA 某一片段的存在,不能准确反映其感染活性,也不能作为终止妊娠的依据^[5]。

综上所述,孕妇羊水病毒分离可作为 CMV 宫内感染的确证指标,但其 PCR 定量与预后存在争议,脐血检查结果不仅提示感染,也对 HCMV 所造成的器官损伤及后遗症有预测价值,胎儿组织病理也证实羊水 CMV 高滴度、脐血 PCR 阴性并存在中和抗体时预后可能较好。对于高度可疑宫内感染的病例需要进行个体化连续性取材分析,充分知情同意后由患者夫妻双方讨论后决定妊娠结局。

参 考 文 献

[1] Yinon Y, Farine D, Yudin MH, et al. Cytomegalovirus in-

- fection in pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2010, 32(4):348-354.
- [2] Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection[J]. Am J Obstet Gynecol, 2000, 183(2):476-482.
- [3] Picone O, Costa JM, Leruez-Ville M et al. Cytomegalovirus glycoprotein B genotype and CMV DNA load in the amniotic fluid of infected fetuses[J]. Prenat Diagn, 2004, 24: 1001-1006.
- [4] Fabbri E, Revello MG, Furione M, et al. Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood[J]. BJOG, 2011, 118(4):448-456.
- [5] 邓东锐, 闻良珍, 陈素华, 等. 产前诊断先天性人巨细胞病毒感染安全性和可靠性分析[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20:1860-1862.
- [6] 傅文婷, 张畅斌, 胡晶晶, 等. RT-PCR 技术在产前诊断 HCMV 宫内活动性感染的研究[J]. 中国优生与遗传学杂志, 2013, 21(9):23-25.
- [7] Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, et al. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus[J]. BJOG, 2008, 115(7):823-829.
- [8] Gabrielli L, Bonasoni MP, Lazzarotto T, et al. Histological findings in fetuses congenitally infected by cytomegalovirus[J]. J Clin Virol, 2009, 46(4):S16-S21.
- [9] Maidji E, McDonagh S, Genbacev O, et al. Maternal antibodies enhance or prevent cytomegalovirus infection in the placenta by neonatal Fc receptor-mediated transcytosis[J]. Am J Pathol. 168(4): 1210-1226.
- [10] Younes AS, Csire M, Kapusinszky B et al. Heterogeneous pathways of maternal-fetal transmission of human viruses[J]. Pathol Oncol Res, 2009, 15(3):451-465.
- [11] Fisher S, Genbacev O, Maidji E, et al. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis[J]. J Virol, 2000, 74(15): 6808-6820.
- [12] Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection[J]. N Engl J Med, 2005, 353(13):2818-2820.

编辑:杨芳
(收稿日期:2014-01-28)

视频导读

地中海贫血的遗传咨询和产前诊断

余艳红

(南方医科大学南方医院)



地中海贫血是严重致死、致残性遗传性血液病,重症地贫患儿的出生是世界公认的公共卫生问题。由于地贫具有遗传性,假如一个轻型地贫的人与正常人结婚,子女中有一半的机会会出现轻型地贫,因此,通过产前诊断阻止重症患儿出生是首选预防措施。

通过余艳红教授的视频讲解,我们可以大致了解地贫的临床分型、流行病学特点、筛查方法、基因诊断、产前诊断指征、遗传规律以及地贫的三级预防等内容,从而指导我们如何给予地贫患者正确的诊断及咨询。