

· 论著 ·

18例完全型房室间隔缺损胎儿尸检临床病理分析

张惠斌 许淑霞*

福建省妇幼保健院(福建医科大学妇儿临床医学院)病理科 (福建 福州 35001)

【摘要】目的 总结分析18例CAVSD胎儿合并其它部位畸形及染色体核型异常情况,以加深对CAVSD的认识。**方法** 对18例CAVSD的胎儿尸检报告、彩超报告及染色体核型分析报告进行回顾总结,并复习相关文献。**结果** 4例CAVSD无伴发其它部位畸形,其中2例严重小于胎龄儿;14例CAVSD伴发心内或心外畸形,共计合并38畸次,包括右室双出口5畸次、肺动脉闭锁或狭窄5畸次、完全性或不完全性肺静脉异位引流3畸次、永久性右脐静脉3畸次、永存左上腔3畸次、内脏反位2畸次、右房异构2畸次、主动脉缩窄2畸次及大动脉转位、永存动脉干、双肾增大、足外翻、鼻骨短、小脑蚓部缺失、左肺三叶、淋巴水囊瘤、全身皮肤水肿、唇腭裂、右侧胃泡、右位心及右位主动脉弓各1畸次。73.3%(11/15)病例具有染色体核型异常,其中含7例21-三体,2例女性假两性畸形,1例45X(Turner综合征)及1例47XXX(多X综合征)。12例胎盘送检病理镜下均显示绒毛不同程度的间质水肿及形态不规则,8例伴脐带附着异常。**结论** CAVSD常合并心内外多部位畸形,且与染色体核型异常及胎盘发育异常等因素相关,超声结合染色体核型分析可以对产前心脏畸形进行出色的筛查,但仍需病理解剖明确诊断。

【关键词】 畸形;完全型房室间隔缺损;染色体异常;尸检

【中图分类号】 R361.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.10.016

Autopsy Clinicopathological Analysis of 18 Fetuses with Complete Atrioventricular Septal Defect

ZHANG Hui-bin, XU Shu-xia*

Department of Pathology, Fujian Maternity and Child Health Hospital(College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University), Fuzhou 35001, Fujian Province, China

Abstract: Objective To summarize and analyze 18 cases of CAVSD fetuses with other malformations and karyotype abnormalities in order to deepen the understanding of CAVSD. **Methods** 18 cases of CAVSD were reviewed and summarized including the fetal autopsy reports, color Doppler ultrasound reports and karyotype analysis reports, and related literatures were reviewed. **Results** 4 cases of CAVSD were not associated with other malformations, of which 2 cases were severely smaller than gestational age infants; 14 cases of CAVSD were associated with intracardiac or extracardiac malformations, a total of 38 malformations, including 5 malformations of right ventricular double outlet, 5 malformations of pulmonary atresia or stenosis, 3 malformations of complete or incomplete pulmonary venous drainage, 3 malformations of permanent right umbilical vein, 3 malformations of permanent upper left cavity, 2 malformations of visceral reversal, 2 malformations of right atrial heterogeneous, 2 malformations with Coarctation of the aorta and 1 malformation of permanent arterial trunks, transposition of the great arteries, enlarged kidneys, foot valgus, short nasal bones, loss of cerebellar vermis, left lung trilobe, lymphatic cystoma, skin edema of the whole body, cleft lip and palate, The right gastric bleb, right heart and right aortic arch. 73.3% (11/15) of the cases had abnormal karyotypes, including 7 cases of trisomy-21, 2 cases of female pseudohermaphroditism, 1 case of 45X (Turner syndrome), and 1 case of 47XXX (Multiple X Syndrome). 12 cases of placenta were submitted for pathological examination, all showed varying degrees of interstitial edema and irregular shape of villi under microscope, and 8 cases had abnormal umbilical cord attachment. **Conclusion** CAVSD is often associated with multiple intra- and extra-cardiac malformations, and is related to factors such as chromosomal karyotype abnormalities and placental development abnormalities. Ultrasound combined with chromosome karyotype analysis can perform excellent screening for prenatal cardiac abnormalities, but pathological anatomy is required for a clear diagnosis.

Keywords: Malformation; Complete Atrioventricular Septal Defect; Chromosome; Autopsy

完全型房室间隔缺损(complete atrioventricular septal defect, CAVSD)是一种少见而复杂的先天性心脏病,每10000例活产胎儿的发生率约4~5.3例,占有先天性心脏病的7%,并且通常与唐氏综合征相关^[1]。本文回顾了18例CAVSD胎儿的尸体解剖病理、产前超声诊断、15例染色体核型分析及12例胎盘病理的报告结果,结合临床资料及文献复习,总结CAVSD合并的各类心内外畸形及其与染色体和胎盘异常情况,以加深对该罕见病的认知。

1 资料与方法

1.1 一般资料 复习福建省妇幼保健院病理科在2011年至2016年间经病理解剖证实的18例CAVSD胎儿尸检等资料,见表1。18位孕母年龄介于19~38岁,中位年龄28.5岁,其中3人为高龄初产妇、4人孕期间伴有弓形虫或风疹病毒或巨细胞病毒感染、4人伴有乙肝抗原阳性或大三阳或小三阳、2人孕12周前伴有上呼吸道感染并服药治疗史,9人伴有至少一次人工流产史,最多1人达11次(视为不良孕育史),2人伴有妊娠期糖尿病;孕早-中期唐氏筛查3

人提示21三体高风险、3人提示21三体低风险(其中1人伴18三体低风险)、1人提示21三体临界风险。胎儿胎龄介于21+6周-30+3周,男婴11例,女婴7例,体重585g~1620g。

1.2 方法 总结18例CAVSD合并的心内外畸形,结合产前超声诊断、染色体核型及胎盘病理结果进行分析,并复习相关文献。

2 结果

2.1 产前超声诊断 仅8例明确诊断为CAVSD(见表1),均未细分亚型,3例考虑为部分性房室间隔缺损,其余7例均提示心脏结构重大异常。

2.2 病理尸检解剖 (1)4例无合并畸形(1~4号):其中2例伴严重小于胎龄儿(见图1)。(2)5例仅合并心内畸形(5~9号):共9畸次,包括右室双出口2畸次(见图2)、肺动脉闭锁2畸次及大动脉转位、永存左上腔、主动脉缩窄、右位心及右位主动脉弓各1畸次。(3)3例仅合并心外畸形(10~12号):共4畸次,包括左肺三叶、淋巴水囊瘤、全身皮肤水肿(见图3)及唇腭裂各1畸次(见图4)。(4)6例同时

【第一作者】张惠斌,男,主治医师,主要研究方向:遗传相关性子宫内腺癌。E-mail: 870231287@qq.com

【通讯作者】许淑霞,女,副主任医师,主要研究方向:女性生殖系统肿瘤。E-mail: 710221408@qq.com

合并心内外畸形(13~18号): 共25畸次, 包括右室双出口3畸次、肺动脉狭窄3畸次、永久性右脐静脉3畸次、内脏反位2畸次、右房异构2畸次、永存左上腔2畸次(见图5)、完全性肺静脉异位引流2畸次及永存动脉干、主动脉缩窄、部分性肺静脉异位引流、双肾增大、足外翻、鼻骨短、小脑蚓部缺失与右侧胃泡各1畸次。

2.3 染色体核型分析 15例经胎儿脐带血细胞G显带染色体320条水平分析发现73.3%(11/15)病例伴染色体核型异常。其中含7例

21-三体; 2例核型46XX却显示男性生殖外观即女性假两性畸形; 1例45X(Turner综合征); 1例47XXX(多X综合征); 4例未见明显核型异常。

2.4 胎盘病理 12例胎盘送检病理检查, 镜下均表现为绒毛大小不一致、形态不规则、间质有不同程度的水肿(见图6); 4例球拍状胎盘、2例帆状胎盘及2例单脐动脉。

表1 18例CAVSD的尸检结果

孕妇	年龄	孕周	产前超声主要诊断	合并畸形	染色体核型	胎盘病理
1	19	26W2D	心脏异常	无	21三体	绒毛不规则
2	26	25W3D	CAVSD	无	21三体	帆状胎盘
3	37	29W4D	CAVSD	无	无	无
4	38	24W6D	心脏异常	无	无	球拍状胎盘
5	21	24W4D	心脏异常	永存动脉干、内脏反位	未见异常	无
6	23	29W3D	CAVSD	右室双出口、肺动脉闭锁	21三体	绒毛水肿
7	28	25W3D	心脏异常	主动脉缩窄、永存左上腔	女性假两性	无
8	30	24W6D	心脏异常	肺动脉闭锁	未见异常	球拍状胎盘
9	25	24W1D	心脏异常	大动脉转位	未见异常	无
10	25	23W6D	部分型AVSD	左肺三叶	无	球拍状胎盘
11	29	25W4D	心脏异常	唇腭裂	未见异常	无
12	34	21W6D	CAVSD	淋巴水囊瘤、全身皮肤水肿	45X	绒毛不规则、水肿
13	23	28W5D	CAVSD	永存左上腔、永久性右脐静脉、主动脉缩窄、双肾增大、足外翻	21三体	单脐动脉
14	26	26W6D	CAVSD	右室双出口、肺动脉狭窄、鼻骨短	21三体	帆状胎盘
15	29	30W3D	部分型AVSD	永存上腔静脉、小脑蚓部缺失	女性假两性	无
16	31	27W2D	CAVSD	右室双出口、右房异构、肺动脉狭窄、右侧胃泡	47XXX	绒毛不规则、水肿
17	31	24W3D	CAVSD	右室双出口、肺动脉狭窄、右房异构、内脏反位	21三体	单脐动脉
18	33	24W3D	部分型AVSD	右室双出口、右位主动脉弓、内脏反位	21三体	球拍状胎盘

(注: 7号及15号胎儿显示男性生殖器外观, 性腺经解剖后病理镜下见到卵巢间质及原始卵泡)

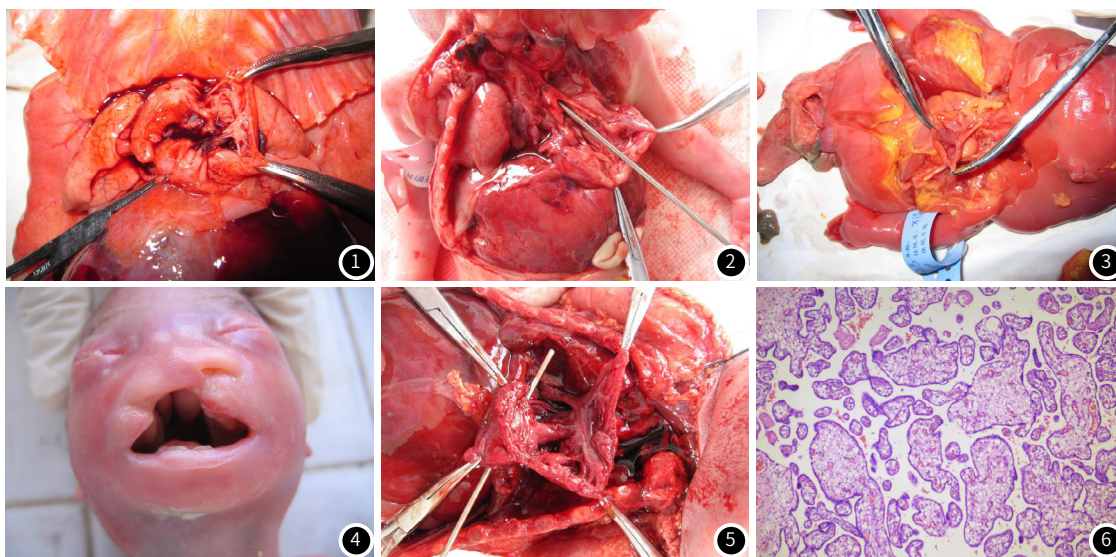


图1 CAVSD无合并其他畸形。图2 CAVSD 伴右室双出口。图3 12号病例 胎儿CAVSD伴颈部水囊瘤, 皮肤水肿。图4 11号病例 CAVSD仅合并唇腭裂。图5 CAVSD伴永存左上腔。图6 绒毛形态大小不一、形态不规则, 间质水肿。

3 讨论

房室间隔缺损(atrioventricular septal defect, AVSD)是胎儿胚胎期心内膜垫发育不良引起的一组心内异常, 包括房间隔缺

损、室间隔缺损、房室瓣膜和房室传导系统的异常。AVSD根据畸形程度可分为单纯型、部分型、完全型及过渡型, 以CAVSD病变最重, 男女性别发病无差异^[1]。早在1966年Rastelli依据前共

瓣发育程度及腱索与室间隔嵴关系将CAVSD分为ABC三型^[1-3]：其中A型最常见约占63.8%，表现为前共瓣可明确区分为二尖瓣和三尖瓣，腱索附着于室间隔嵴；B型最少见仅约占5.6%，表现为前共瓣仅部分能区分二尖瓣和三尖瓣，腱索不附着于室间隔嵴，而是附着于右室异常乳头肌；C型最常合并其它心脏缺陷，约占30.6%，表现为前共瓣完全不能区分二尖瓣和三尖瓣，无腱索附着，形成浮动瓣叶。因前共瓣的可变性较大，识别具有主观性，且Rastelli分型设计初衷是用于预测手术结果，然而多研究表明该分型和手术效果之间缺乏对应的关系，目前文献中基本不再使用Rastelli分类^[4]。

目前CAVSD的发病病因及机制已有了初步了解但尚不明确，任何影响胎儿胚胎期心内膜垫发育的因素都可能导致CAVSD发生。普遍认为原发性遗传因素、环境致畸物及内源性代谢异常等因素，单一或相互作用是CAVSD致病的主要病因^[1-9]：(1)遗传因素：CAVSD常伴发多种综合征相关，包括唐氏综合征、CHARGE综合征、Noonan综合征、VATER相关、Holt-Oram综合征及Smith-Opit综合征等。约一半的CAVSD患者伴有唐氏综合征，提示21号染色体上的基因可能参与了CAVSD的发生，然而并非所有唐氏综合征患者均伴CAVSD，表明CAVSD存在多基因调控。AVSD1 (M IM606215)和AVSD2 (M IM606217)是目前已明确的单基因缺陷致病的两个遗传学座位，其它如CRELD1、CRELD2、GATA4、BMP24、Col6A1及Col6A2等是参与CAVSD发生的重要基因；此外，胚胎发生过程中参与的抽插因子(TBX2, Foxp1等)和信号通路(ErbB受体激活)亦在房室间隔形成中起一定的作用。本组15例行染色体核型分析，7例为21三体，占比46.67%与文献报道相近，其余4例均伴有性染色体异常，提示CAVSD的发生亦可能与性染色体异常相关。(2)环境致畸因素：环境致畸因素多种多样，包括生物、物理、孕妇自身营养饮食等，吸烟或被动吸烟亦是致畸的重要因素之一。本组发生CAVSD的危险因素包括高龄初产妇、不良孕育史、风疹病毒及乙肝病毒感染等。(3)内源性代谢异常：最近的一项研究发现，CAVSD与孕前糖尿病、妊娠糖尿病和肥胖症之间存在关联^[10]，本组2例伴有妊娠期糖尿病。(4)其他：如脐带因素，单脐动脉扰乱早期胚胎血流动力学导致心血管畸形。本组12例CAVSD的胎盘镜下均可见大小不等的绒毛、绒毛形态不规则和或绒毛间质水肿，其中8例伴脐带异常附着，提示胎盘异常发育可能与CAVSD发生有一定的相关性。

当前CAVSD的产前诊断较为可靠的技术手段是超声心动图，其特征性表现为心内膜垫“十字交叉”消失、房间隔下部及室间隔上部缺失等，但易受胎儿体位、孕妇腹壁厚度等因素干扰，有时不易区分瓣叶及判断腱索附着位置，因此部分心脏畸形患儿无法明确分型诊断^[11]。赵白信回顾了妊娠中期2800例孕妇的产前超声筛查结果，并观察比较产前超声与产后胎儿复杂性心脏畸形的结果，发现产前超声筛查的胎儿复杂性心脏畸形检出率与产后随访比较，差异没有统计学意义，并指出妊娠中期产前超声筛查的最佳时间，因为此期间胎儿心脏发育基本完善，羊水量相对合适^[12]。此外，心室造影“鹅颈征”是CAVSD重要的影像学特征，对明确诊断有辅助作用。本组18例胎儿产前超声明确诊断CAVSD仅8例，3例考虑为部分型AVSD，其余7例考虑心脏发育异常或复杂性心脏病，由此可见超声是诊断CAVSD的重要辅助手段，但仍存在不足，需经其他检查手段进一步证实。

CAVSD常合并其他畸形，钟萍萍等^[9]对35例CAVSD胎儿尸检解剖发现CAVSD主要累及循环系统、呼吸系统、运动系统、五官及脾脏等，多发畸形较但单发畸形常见，常见畸形有肺分叶畸形、肺发育不良、内脏反位，多指、足内翻等。本组18例胎儿尸检经两位高年资主任医师解剖证实为CAVSD，并观察到其合并心内

外畸形达38畸次，主要包括右室双出口、肺动脉狭窄、足外翻、双肾增大及小脑蚓部缺失等心内外畸形(见表1)，与文献报道合并畸形相似。CAVSD临床表现并不统一，取决于缺损的大小、分流的程度以及其他畸形的存在。可表现为患儿心前区明显隆起，心界增大，心尖部可听及收缩期吹风样杂音。由于肺动脉高压引起的肺高血流量，CAVSD患儿总是伴有发育不良、充血性心衰和频繁的肺部感染，当肺动脉高压进一步升高时充血性心力衰竭的症状会有所改善，心内分流逆转，缺氧紫绀形成，运动能力进一步减弱^[11-13]。早期外科手术是治疗完CAVSD的有效手段，未经治疗的CAVSD通常在出生后一年内死亡，洋地黄、利尿剂和血管扩张剂等药物治疗可以改善胎儿充血性心力衰竭的症状和体征，但只能视为外科手术治疗前的辅助治疗^[11]。外科手术方法主要包括传统单片法、双片法及改良单片法，手术成功率与患儿年龄、房室瓣返流程度及合并畸形情况等相关^[13]。常见术后并发症主要是心脏传导阻滞、瓣膜返流及肺动脉高压等，需长期随访。

综上所述，CAVSD常伴发心内外多部位畸形，其发生与染色体核型异常、胎盘发育异常及母体因素等密切相关。尽管新发现的染色体畸变的数量不断增加，但仍不可能基于已证实的染色体突变从分子遗传学上诊断心脏畸形。而在复杂的心脏缺陷情况下，产前超声诊断也存在不足，因此，就诊断标准而言，在明确心脏缺陷类型及合并畸形类型上，尸检病理解剖仍是“金标准”。

参考文献

- [1] Airaksinen R, Mattila I, Jokinen E, et al. Complete Atrioventricular Septal Defect: Evolution of Results in a Single Center During 50 Years. [J]. Ann Thorac Surg, 2019, 107(6): 1824-1830.
- [2] Alhawri K A, McMahon C J, Alrih M M, et al. Atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot-A single tertiary center experience: A retrospective review[J]. Ann Pediatr Cardiol, 2019, 12(2): 103-109.
- [3] Wu Y, Kuang H, Wang G, et al. Surgical Management for Complete Atrioventricular Septal Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Pediatr Cardiol, 2020, 41(7): 1445-1457.
- [4] Ginde S, Lam J, Hill G D, et al. Long-term outcomes after surgical repair of complete atrioventricular septal defect[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(2): 369-74.
- [5] Christensen N, Andersen H, Garne E, et al. Atrioventricular septal defects among infants in Europe: A population-based study of prevalence, associated anomalies, and survival[J]. Cardiol Young, 2013, 23(4): 560-7.
- [6] 付稳, 陈东, 商建峰, 等. 胎儿完全型心内膜垫缺损尸检病理分析[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(12): 978-980.
- [7] Gittenberger-de Groot A C, Calkoen E E, Poelmann R E, et al. Morphogenesis and molecular considerations on congenital cardiac septal defects[J]. Ann Med, 2014, 46(8): 640-52.
- [8] Calkoen E E, Hazekamp M G, Blom N A, et al. Atrioventricular septal defect: From embryonic development to long-term follow-up[J]. Int J Cardiol, 2016, 1(202): 784-95.
- [9] 钟萍萍, 顾依群, 王爱春, 等. 胎儿完全型房室间隔缺损35例尸体解剖分析[J]. 中华病理学杂志, 2016, (2): 107-110.
- [10] Fong L S, Betts K, Ayer J, et al. Predictors of reoperation and mortality after complete atrioventricular septal defect repair[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2021, 61(1): 45-53.
- [11] 朱一平, 刘强, 郭道宁. 超声心动图检查在胎儿房室间隔缺损诊断中的应用价值[J]. 西部医学, 2014, 26(12): 1696-1698.
- [12] 赵白信. 研究产前超声筛查对妊娠中期胎儿复杂性心脏畸形的诊断价值[J]. 罕少疾病杂志, 2017, 24(6): 18-19.
- [13] Fong L S, Betts K, Kannekanti R, et al. Modified-Single Patch vs Double Patch Repair of Complete Atrioventricular Septal Defects[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 32(1): 108-116.

(收稿日期: 2022-01-09)

(校对编辑: 阮靖)