

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.24.004
文章编号: 1005-8982 (2023) 24-0017-06

肾脏疾病专题·论著

多囊性肾脏发育不良胎儿的遗传学病因、 影像学表现及妊娠结局分析*

姜璐璐, 梁喆, 彭圆, 许良云

(扬州大学附属淮安市妇幼保健院 医学遗传与产前筛查科, 江苏 淮安 223000)

摘要: 目的 探究多囊性肾脏发育不良胎儿的遗传学病因、影像学表现及妊娠结局。**方法** 回顾性分析2017年5月—2023年5月扬州大学附属淮安市妇幼保健院收治的80例多囊性肾脏发育不良胎儿的临床资料, 分析其遗传学病因、影像学表现及妊娠结局。**结果** 80例多囊性肾脏发育不良胎儿中检出11例(13.75%)染色体异常, 其中染色体数目异常1例(1.25%), 10例(12.50%)存在染色体拷贝数变异(CNV)。80例多囊性肾脏发育不良胎儿中, 39例(48.75%)为左侧多囊性发育不良肾, 37例(46.25%)为右侧多囊性发育不良肾, 剩余4例(5.00%)为双侧多囊性发育不良肾; 单纯泌尿系统异常64例(80.00%), 合并其他系统异常16例(20.00%), 以心血管系统异常(8例)、肢体骨骼异常(3例)和神经系统异常(3例)最常见。单纯性泌尿系统异常胎儿、合并其他系统异常胎儿的致病性CNV检出率分别为10.94%(7/64)和12.50%(2/16), 差异无统计学意义($P>0.05$)。单纯性泌尿系统异常胎儿中, 单侧多囊性发育不良胎儿、双侧多囊性发育不良胎儿的致病性CNV检出率分别为9.84%(6/61)和33.33%(1/3), 差异无统计学意义($P>0.05$)。对80例多囊性肾脏发育不良胎儿进行随访, 失访8例(10.00%), 人工终止妊娠31例(38.75%), 胎死宫内0例(0.00%), 活产41例(51.25%), 其中产后死亡1例(1.25%)。**结论** 多囊性肾脏发育不良胎儿采用染色体微阵列分析技术可提高遗传学检出率, 影像学检查在多囊性肾脏发育不良诊断中具有一定价值, 可为多囊性肾脏发育不良胎儿的产前诊断、遗传咨询、预后评估提供依据。

关键词: 多囊性肾脏发育不良; 遗传学病因; 影像学表现; 妊娠结局

中图分类号: R692

文献标识码: A

Analysis of genetic causes, imaging manifestations, and outcomes in fetal multicystic dysplastic kidney*

Jiang Lu-lu, Liang Zhe, Peng Yuan, Xu Liang-yun

(Department of Medical Genetics and Prenatal Screening, Huai'an Maternal and Child Health Hospital
Affiliated to Yangzhou University, Huai'an, Jiangsu 223000, China)

Abstract: Objective To analyze the genetic causes, imaging manifestations, and outcomes of fetal multicystic dysplastic kidney. **Methods** We retrospectively collected clinical data of 80 fetuses with multicystic dysplastic kidney admitted to our hospital from May 2017 to May 2023, and analyzed their genetic causes, imaging manifestations, and outcomes. **Results** Out of 80 fetuses with multicystic dysplastic kidney, 11 cases (13.75%) were detected with chromosomal abnormalities, including 1 case (1.25%) with numerical abnormalities and 10 cases (12.50%) with chromosomal copy number variation (CNV). Among the 80 fetuses with multicystic dysplastic kidney, there were 39 fetuses with left multicystic dysplastic kidney (48.75%), 37 fetuses with right multicystic dysplastic kidney (46.25%), and 4 fetuses with bilateral multicystic dysplastic kidney (5.00%). Sixty-four cases

收稿日期: 2023-05-26

* 基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金(No: BK20201078); 江苏省卫生健康委科研项目(No: ZD2021044)

[通信作者] 许良云, E-mail: 448251728@qq.com; Tel: 15061238250

(80.00%) of the fetuses had abnormalities only in the urinary system, and 16 cases (20.00%) of the fetuses were complicated with abnormalities in other systems, among which those in the cardiovascular system (8 cases), the limb skeleton (3 cases) and the nervous system (3 cases) were the most common. The detection rates of the pathogenic CNV in fetuses with abnormalities only in the urinary system and those combined with abnormalities in other systems were 10.94% (7/64) and 12.50% (2/16), with no statistically significant difference ($P > 0.05$). Among fetuses with abnormalities only in the urinary system, the detection rates of the pathogenic CNV in fetuses with unilateral and bilateral multicystic dysplastic kidney were 9.84% (6/61) and 33.33% (1/3), with no statistically significant difference ($P > 0.05$). The follow-up on the 80 fetuses with multicystic dysplastic kidney found 8 cases lost to follow-up (10.00%), 31 cases of artificial termination of pregnancy (38.75%), none of intrauterine fetal death (0.00%), 41 cases of live birth (51.25%), and 1 case of neonatal death (1.25%). **Conclusions** Chromosomal microarray analysis may increase the detection rate of fetal multicystic dysplastic kidney. Imaging examination is of certain value in the diagnosis of multicystic dysplastic kidney, and provides a basis for prenatal diagnosis, genetic counseling and prognosis evaluation for fetal multicystic dysplastic kidney.

Keywords: multicystic dysplastic kidney; genetic causes; imaging manifestations; fetal outcome

多囊性肾脏发育不良是一种伴随输尿管闭锁、正常肾实质被多个大小不等且互不相通的肾囊肿替代的先天性发育异常,肾脏一般无功能,是常见的出生缺陷疾病之一,在儿童时期较为常见^[1-2]。该病多为单侧发病,常出现肾脏增大、肾实质回声增强等,当双肾受累时,还可表现为羊水过少及膀胱不充盈,导致肾脏的弥漫性发育不良,最终发展为肾衰竭甚至尿毒症^[3-4]。

有研究显示,多囊性肾脏发育不良与染色体拷贝数变异有关,只有遗传学检测能明确致病基因,从基因层面明确病因^[5]。此外,大多数胎儿多囊肾可在怀孕 20~24 周行排畸检查时被发现,一般表现为胎儿肾脏异常增大,肾内回声异常增强,但易与其他肾脏多囊性疾病混淆^[6]。胎儿肾脏在胚胎期不承担排泄废物、维持体内稳定的功能,此时即使肾脏存在严重的结构和功能缺陷,胎儿仍可正常生长发育,但出生后肾脏功能迅速成熟,患肾不可避免地出现萎缩,但若对侧肾正常,则不会对患儿发育造成太大影响,但如果双肾均严重发育异常,最终可能导致不良后果^[7]。基于此,本研究旨在分析胎儿多囊性肾脏发育不良的遗传学病因、影像学表现及妊娠转归,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 5 月—2023 年 5 月扬州大学附属淮安市妇幼保健院收治的 80 例多囊性肾脏发育不良胎儿的临床资料。孕妇年龄 20~40 岁,平均

(29.14 ± 5.07) 岁;孕周 16~32 周,平均(23.52 ± 4.39) 周。本研究经医院医学伦理委员会批准,胎儿家属均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①超声检查诊断为多囊性肾脏发育不良;②孕妇及家属同意进行遗传学检测;③临床资料完整。

1.2.2 排除标准 ①有超声检查禁忌证;②双胞胎妊娠;③孕妇患有严重内科疾病。

1.3 方法

1.3.1 遗传学检测 超声引导下羊膜腔穿刺术或脐血管穿刺,留取羊水或脐带血,送实验室对组织样本进行细胞培养、收获、制片,进行 G 显带染色,分析染色体核型。采用染色体微阵列分析技术检测,美国 Affymetrix 公司提供 CytoScan 750K 芯片,依次进行 DNA 的消化、连接、PCR 扩增、纯化、标记、芯片杂交、洗涤、扫描及数据分析等实验流程。对拷贝数变异(copy number variation, CNV) ≥ 100 kB 的片段进行分析,参考公共数据库进行结果判读,以此判断 CNV 的性质,可分为良性 CNV、致病性 CNV、临床意义不明 CNV(可能致病性、可能良性、不确定性)。对致病性 CNV 用实时荧光定量聚合酶链反应进行验证,同时抽取父母外周血样本进行亲代验证遗传或新发变异检测。

1.3.2 影像学检查 应用彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司, Voluson E8 型),探头频率 3.5 MHz。孕妇仰卧,经腹行超声检查,评估胎儿生长发育情况,常规扫查胎儿系统结构,观察肾脏大小、形态、

回声、血流及输尿管、膀胱情况等,由 2 名专业医师对图像进行分析。

1.3.3 妊娠转归 对胎儿进行随访,收集分娩信息(活产、胎死宫内、自然流产、人工终止妊娠、新生儿死亡)、是否合并其他系统异常、产后影像学检查结果、是否进行手术治疗及手术效果等。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件。计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 遗传学病因

11 例(13.75%)胎儿存在染色体检查异常。其中,染色体数目异常 1 例(1.25%),为 21-三体综合征;10 例(12.50%)存在染色体 CNV,其中 9 例(11.25%)含有致病性 CNV,包括 6 例(7.50%)22q11.2 缺失综合征、2 例(2.50%)22q13.2 缺失综合征、1 例(1.25%)7q11.23 缺失综合征,剩余 1 例(1.25%)为临床意义不明 CNV。见表 1。

表 1 多囊性肾脏发育不良胎儿染色体微阵列分析结果

病例	临床表型	CNV 异常	结果判读
1	右侧多囊性发育不良肾	22q11.2 缺失	致病性 CNV
2	右侧多囊性发育不良肾	22q11.2 缺失	致病性 CNV
3	右侧多囊性发育不良肾	22q11.2 缺失	致病性 CNV
4	右侧多囊性发育不良肾,室间隔缺损	22q11.2 缺失	致病性 CNV
5	左侧多囊性发育不良肾	22q11.2 缺失	致病性 CNV
6	双侧多囊性发育不良肾,羊水过少,肺脏发育不良,室间隔缺损,心包积液	22q11.2 缺失	致病性 CNV
7	右侧多囊性发育不良肾	22q13.2 缺失	致病性 CNV
8	左侧多囊性发育不良肾,右肾积水	22q13.2 缺失	致病性 CNV
9	左侧多囊性发育不良肾,胎儿生长受限	7q11.23 缺失	致病性 CNV
10	右侧多囊性发育不良肾	16q21q22.2 缺失	临床意义不明 CNV

2.2 影像学表现

80 例多囊性肾脏发育不良胎儿中,39 例(48.75%)为左侧多囊性发育不良肾(见图 1),37 例(46.25%)为右侧多囊性发育不良肾(见图 2),剩余 4 例(5.00%)为双侧多囊性发育不良肾(见图 3)。单纯泌尿系统异常 64 例(80.00%)(见图 4),合并其他系统异常 16 例(20.00%),常见心血管系统异常 8 例(见图 5)、肢体骨骼异常 3 例(见图 6)和神经系统异常 3 例(见图 7),部分胎儿合并颅脑、面部或消化系统等异常。

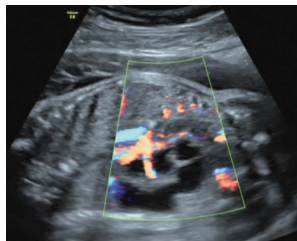


图 1 孕 26 周胎儿产前超声检查显示左肾多囊性发育不良(纵切面)



图 2 孕 30 周胎儿产前超声检查显示右肾多囊性发育不良(横切面)



图 3 孕 23 周胎儿产前超声检查显示双侧多囊性发育不良肾(横切面)

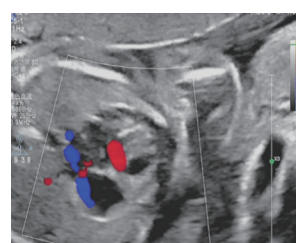


图4 孕25周胎儿产前超声检查显示左肾多囊性发育不良(横切面)合并单纯泌尿系统异常

单纯性泌尿系统异常胎儿、合并其他系统异常胎儿的致病性CNV检出率分别为10.94% (7/64)和12.50% (2/16), 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义($\chi^2=0.070, P=0.791$)。单纯性泌尿系统异常胎儿中, 单侧多囊性发育不良胎儿、双侧多囊性发育不良胎儿的致病性CNV检出率分别为9.84% (6/61)和33.33% (1/3), 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义($\chi^2=0.106, P=0.745$)。



右肾多囊性发育不良(纵切面)



室间隔缺损

图5 孕22周胎儿产前超声检查显示右肾多囊性发育不良合并心血管系统异常



右肾多囊性发育不良(纵切面)

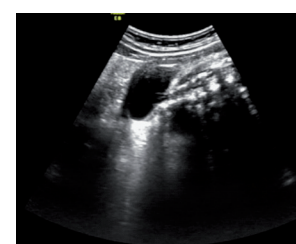


左侧足内翻

图6 孕23周胎儿产前超声检查显示右肾多囊性发育不良合并肢体骨骼异常



右肾多囊性发育不良(纵切面)



脊柱裂

图7 孕23周胎儿产前超声检查显示右肾多囊性发育不良合并神经系统异常

2.3 妊娠结局

对80例多囊性肾脏发育不良胎儿进行随访, 失访8例(10.00%), 父母不愿承受孩子可能出现肾功能不全风险选择人工终止妊娠31例(38.75%, 包括11例染色体异常者), 胎死宫内0例(0.00%), 活产41例(51.25%), 其中产后死亡1例(1.25%)。

31例人工终止妊娠胎儿中, 22例为单侧多囊性

发育不良肾, 1例为双侧多囊性发育不良肾, 6例为单侧多囊性发育不良肾合并其他系统异常, 2例为双侧多囊性发育不良肾合并其他系统异常。

41例出生胎儿中, 38例为单纯泌尿系统异常, 3例合并其他系统异常。单纯泌尿系统异常中, 3例出生后复查超声提示双肾发育正常, 15例出生后出现患肾逐渐萎缩甚至消失, 1例切除患肾后生长发

育正常, 19 例出生后生长发育均无异常, 家长未带患儿进行泌尿系统检查。合并其他系统异常中, 2 例合并室间隔缺损, 1 例合并十二指肠梗阻, 患儿出生后均出现患肾发育不全、逐渐萎缩甚至消失, 仅有 1 例患儿接受了其他系统手术治疗。

1 例产后死亡患儿为双侧多囊性发育不良肾, 产前、产后诊断一致, 染色体检查未见异常, 出生后小便不畅, 肾功能异常, 2 个月后死亡。

3 讨论

胎儿肾脏囊性疾病因其病因和遗传方式明显不同, 临床特征及预后也不同, 遗传因素导致的胎儿肾脏囊性疾病主要是婴儿型多囊肾和成人型多囊肾, 婴儿型多囊肾又称常染色体隐性遗传性多囊肾, 在父母均为携带者的情况下患病风险为 25%, 成人型多囊肾又称常染色体显性遗传性多囊肾, 父母有一方患病, 子女患病风险为 50%^[8]。多囊性肾脏发育不良属于非遗传性肾发育异常, 既可发生于婴幼儿时期也可成年后才发现, 大多数病变位于一侧肾脏, 亦可发生于马蹄肾的一侧或重复肾的上半肾, 常伴随泌尿系统发育异常, 如原发性巨输尿管、肾盂输尿管连接处梗阻、对侧膀胱输尿管反流等^[9-10]。胎儿发育早期, 肾盂、漏斗部或输尿管闭锁或严重狭窄, 导致同侧后肾退化, 实质丧失, 残存扩张的集合管被原始发育不良的组织分隔, 其病理改变如同超声所见为大小不等的囊泡, 而囊间互不相通, 患肾形态失常, 总体明显缩小, 可有残余功能^[11-12]。

多囊性肾脏发育不良的病因较为复杂, 可由病毒感染或药物所致, 也常合并染色体异常。有研究发现, 22q11 微缺失综合征常见临床表型为心畸形、异常面容、胸腺发育不良、腭裂和低钙血症, 还可出现体格和智力发育迟缓等, 是导致肾脏畸形的遗传病因之一, 其中泌尿系统异常通常表现为重复肾、肾积水、尿道下裂、肾脏囊性病、双侧或单侧肾脏发育不全等^[13-14]。因此, 临床多建议多囊性肾脏发育不良胎儿行侵入性产前诊断, 其中染色体微阵列分析技术是一种高分辨率、高通量检测人类全基因组 DNA CNV 的分子核型分析技术, 广泛应用于胎儿结构畸形、原发性智力低下、生长发育迟缓、自闭症及多发畸形等异常的诊断等^[15-16]。本研究应用该技术, 在 80 例多囊性肾脏发育不良胎儿中检出 11 例

(13.75%) 染色体异常, 其中染色体数目异常 1 例 (1.25%), 10 例 (12.50%) 存在 CNV。

胎儿肾脏囊性疾病通常在孕期行超声检查发现, 主要表现为双肾体积明显增大, 双肾实质回声明显增强, 且双肾内可见细小囊泡。病变可单独存在, 也可合并其他异常, 胎儿肾发育不良的超声表现为单侧或双侧肾实质结构由大小不等、互不相通的无回声囊肿替代, 常伴有输尿管闭锁^[7]。本研究结果显示, 80 例多囊性肾脏发育不良胎儿中, 39 例 (48.75%) 为左侧多囊性发育不良肾, 37 例 (46.25%) 为右侧多囊性发育不良肾, 剩余 4 例 (5.00%) 为双侧多囊性发育不良肾; 单纯泌尿系统异常 64 例 (80.00%), 合并其他系统异常 16 例 (20.00%)。多囊性肾脏发育不良属于一种常见的泌尿系统先天性发育畸形, 是由胚胎早期肾脏在形成过程中泌尿系梗阻引起肾脏实质受压, 致使肾皮质内出现大小不等的囊肿, 最终造成肾脏发育不良, 因此该病以泌尿系统异常为主^[18]。

既往学者多倾向于采取手术切除患侧肾脏来解决多囊性肾脏发育不良, 但多项研究均证实多囊性肾发育不良不需要特殊治疗, 随着时间推移, 不正常的肾脏逐渐退化并消失, 发生恶变的风险较低, 因此手术切除不再是临床初始管理方法, 只有在复发性泌尿道感染、高血压及肾母细胞瘤等情况下, 才需手术切除患侧肾脏^[19-20]。本研究对 80 例多囊性肾脏发育不良胎儿进行随访, 失访 8 例 (10.00%), 人工终止妊娠 31 例 (38.75%), 胎死宫内 0 例 (0.00%), 活产 41 例 (51.25%), 其中产后死亡 1 例 (1.25%), 可见活产胎儿预后较好。

此外, 单纯性泌尿系统异常胎儿、合并其他系统异常胎儿的致病性 CNV 检出率分别为 10.94% 和 12.50%, 差异并无统计学意义。单纯性泌尿系统异常胎儿中, 单侧多囊性发育不良胎儿的致病性 CNV 检出率与双侧多囊性发育不良胎儿比较, 差异无统计学意义。可能是由于本研究样本量较小, 致病性 CNV 检出率可能存在偏倚, 后续需扩大样本量, 以得到更全面可靠的评估。

综上所述, 多囊性肾脏发育不良胎儿采用染色体微阵列分析技术可提高遗传学检出率, 影像学检查在多囊性肾脏发育不良诊断中具有一定价值, 可为多囊性肾脏发育不良胎儿的产前诊断、遗传咨

询、预后评估提供依据。同时本研究也存在一定的局限性,例如研究性质为回顾性,在患者选择上可能存在偏倚。

参 考 文 献 :

- [1] 法良国, GIMPEL C, AVNI E F, 等. 儿童肾脏囊肿和囊性肾脏疾病成像: 国际工作组共识[J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(3): 358.
- [2] FAZECAS T, CASTRO P, MATOS A P, et al. Intrahepatic bile ductal ectasia in autosomal recessive polycystic kidney disease evaluated by fetal magnetic resonance imaging: a more frequent complication[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(22): 4424-4426.
- [3] 于金红, 杨想想. MRI联合超声在胎儿肾脏发育异常诊断中的应用[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35(1): 94-96.
- [4] 王萱, 钟庆涛, 张力, 等. 儿童肾发育不良合并慢性肾脏病的临床特征及肾功能恶化的危险因素分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2023, 28(4): 297-301.
- [5] 周红辉, 游艳琴, 徐虹, 等. 多次妊娠多囊肾胎儿患者的基因学病因研究和再生育指导[J]. 中国医药, 2020, 15(1): 121-125.
- [6] 王俪洁, 唐佳盈, 彭莉, 等. 超声、磁共振成像快速扫描序列对胎儿先天性肾脏异常诊断的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(10): 107-108.
- [7] 易凤梅, 冯宗辉, 李敏, 等. 多囊性发育不良肾的产前诊断及妊娠结局分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(7): 1021-1023.
- [8] SENUM S R, LI Y S M, BENSON K A, et al. Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype[J]. Am J Hum Genet, 2022, 109(1): 136-156.
- [9] KAYNAR K, KAYIPMAZ S, ÇEBI A H, et al. Having multiple renal cysts in a young adult is not always a sign of polycystic kidney disease[J]. Balkan J Med Genet, 2022, 24(2): 83-87.
- [10] 王富强, 姜大朋, 徐青雨, 等. 先天性肾脏和尿路畸形发生机制研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(9): 714-717.
- [11] 张丰年, 陈卫兵, 李炳, 等. 多囊性肾发育不良合并同侧输尿管闭锁1例报道[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(4): 615-616.
- [12] 刘李林, 曹红娣. 常染色体显性遗传性多囊肾病中的能量代谢改变[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(5): 459-464.
- [13] 李学朕, 徐德超, 马熠熠, 等. 常染色体显性遗传多囊肾病疾病进展的风险评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 244-249.
- [14] 吴晓蓉, 周威, 程红娟, 等. 常染色体显性遗传性多囊肾病临床及基因突变分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(11): 2027-2030.
- [15] 董敏, 侯红梅, 杨莹莹, 等. 产前超声联合遗传学检测诊断胎儿肾脏囊性疾病的临床价值[J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(8): 191-193.
- [16] 林忱昭, 齐碧如, 胡建苏, 等. 染色体微阵列分析在胎儿超声异常与染色体异常中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(10): 2374-2377.
- [17] 李德玲, 林晓伟, 周莉娜, 等. 超声筛查在新生儿先天性肾脏和泌尿道畸形疾病中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(3): 564-567.
- [18] 童立里, 费智慧, 尹婵. 超声诊断胎儿部分型尿直肠隔序列、右侧多囊性发育不良肾合并左侧重复肾重复输尿管1例[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(9): 714.
- [19] 周红辉, 张蔓丽, 窦娜, 等. 56例胎儿肾囊性病产前超声诊断与妊娠结局分析[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(10): 927-930.
- [20] 陈菲, 袁婷婷, 陈敏, 等. 多囊性肾脏发育不良胎儿的遗传学检测及妊娠结局分析[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(8): 616-620.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 姜璐璐, 梁喆, 彭圆, 等. 多囊性肾脏发育不良胎儿的遗传学病因、影像学表现及妊娠结局分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(24): 17-22.

Cite this article as: JIANG L L, LIANG Z, PENG Y, et al. Analysis of genetic causes, imaging manifestations, and outcomes in fetal multicystic dysplastic kidney[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(24): 17-22.