

◆综述

Research progress of ultrasonography in diagnosis of fetus microcephaly associated with Zika virus

WEI Yuting¹, LYU Guorong^{1,2*}

(1. Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China; 2. Clinical Teaching and Research Section, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, China)

[Abstract] Since the outbreak of zika virus (ZIKV), many studies have proved that fetal pathologic microcephaly and brain damage is associated with ZIKV infection during pregnancy. Ultrasound examination of fetal head circumference and intracranial structure has important value in the diagnosis of fetal microcephaly. Ultrasonography combined with ZIKV tests was used to guide prenatal examination and intervention of fetus microcephaly associated with zika virus. The diagnostic value of ultrasonography in diagnosis of fetus microcephaly associated with ZIKV was reviewed in this paper.

[Key words] Zika virus; Microcephaly; Ultrasonography; Pregnancy

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.10.037

超声诊断寨卡病毒相关胎儿小头畸形的研究进展

魏玉婷¹, 吕国荣^{1,2*}

(1. 福建医科大学附属第二医院超声科, 福建 泉州 362000; 2. 泉州医学高等专科学校临床教研室, 福建 泉州 362000)

[摘要] 自寨卡病毒(ZIKV)爆发以来,很多研究均证实产妇感染 ZIKV 与胎儿病理性小头畸形及脑损伤有关。超声检查胎儿头围及颅内结构在诊断胎儿小头畸形中有重要价值,结合 ZIKV 检测可指导临床进行 ZIKV 相关胎儿小头畸形的产前检查及早期干预。本文对超声诊断 ZIKV 相关胎儿小头畸形的价值进行综述。

[关键词] 寨卡病毒;小头畸形;超声检查;妊娠

[中图分类号] R714.53; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)10-1621-03

WHO 将寨卡病毒(zika virus, ZIKV)及其与某些先天缺陷可能存在的关系均列为“国际关注的突发公共卫生事件”^[1]。WHO 统计,全球已有 30 多个国家和地区出现 ZIKV 传播疫情,且该病毒可能与胎儿小头畸形及脑损伤有关。中国也陆续报道了 ZIKV 输入型病例^[2]。本文旨在对超声诊断 ZIKV 相关胎儿小头畸形的价值进行综述。

1 ZIKV 及其疫情

ZIKV 病由 ZIKV 感染引起,ZIKV 属于黄病毒科

黄病毒属,为单股正链 RNA 病毒。该病毒主要通过被感染的伊蚊叮咬人类传播,亦可通过母婴传播,包括宫内感染和产道感染。乳汁内可检测到 ZIKV,但目前未发现传播证据^[3]。也有研究^[4-5]认为 ZIKV 可通过血液及性传播。

目前诊断 ZIKV 感染的方法主要为采用逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)技术检测急性期血清中病毒 RNA 及血清学试验检测 ZIKV 免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)抗体;前者可检测的时间窗较短(一般为发病后 7 天内);后者检测的 ZIKV IgM 抗体与其他黄病毒(如登革热、西尼罗病毒等)有交叉反应,且不能确定其持续存在的时间^[6]。目前有待找到更快捷有效确诊 ZIKV 感染的方法。

[第一作者] 魏玉婷(1989—),女,福建南平人,在读硕士。研究方向:产科超声。E-mail: wytjykd@163.com

[通信作者] 吕国荣,福建医科大学附属第二医院超声科,362000;泉州医学高等专科学校临床教研室,362000。E-mail: lgr_feus@sina.com

[收稿日期] 2016-4-25 **[修回日期]** 2016-06-08

ZIKV 感染的临床症状包括发热、头痛、皮疹、关节痛及结膜炎等^[6],极少造成死亡,故此前感染病例并未受到很大关注。但随着感染 ZIKV 的孕妇分娩出的婴儿发生严重的脑部及眼部先天性缺陷^[7],以及一些感染 ZIKV 的患者出现古兰-巴雷综合征^[8],该病迅速引起重视。

2 ZIKV 与胎儿小头畸形

巴西卫生部报告 2015 年新生儿小头畸形发生率较 2010~2014 年增加约 20 倍^[9],报告还发现小头畸形发病率增加恰逢 ZIKV 爆发后;且巴西实验人员于 2 名孕妇羊水标本中发现 ZIKV 基因阳性,超声检查发现其胎儿患有小头畸形,故高度怀疑 ZIKV 与胎儿小头畸形有关^[9]。

Tang 等^[10]发现 ZIKV 能够高效率地感染实验室培养的人神经祖细胞(human neural progenitor cells, hNPCs),导致其转录失调及死亡,且受感染的 hNPCs 可进一步释放 ZIKV;该研究还表明 hNPCs 是 ZIKV 感染的靶细胞,并提示 ZIKV 可能通过感染 hNPCs 抑制胎儿大脑发育。Nowakowski 等^[11]发现 AXL 受体可能是 ZIKV 感染 hNPCs 的切入点。

3 小头畸形与超声诊断

小头畸形指头围明显低于同性别同年龄组平均值,可作为一个单独的临床体征,也可以是某些综合征的表现之一(如 21、13、18 三体综合征,瑞特综合征等)。病理性小头畸形常并发癫痫、智力障碍、脑瘫和眼部疾病等。多种病因可造成小头畸形,如染色体异常、基因缺陷、感染、代谢疾病、致畸物、孕妇妊娠期疾病等^[12]。ZIKV 感染母体造成的胎儿小头畸形,可能是子宫内感染 ZIKV 引起胎儿发育中的大脑受损。

超声作为一个重复性好、无放射损伤且可准确测量胎儿生长指标的检查手段,已广泛应用于产科临床。采用超声测量头围,可发现小头畸形及其伴随的颅骨形态异常,如颅面比例失调、前额后倾等。

目前尚无公认的小头畸形诊断标准,病理性小头畸形的产前确诊较困难,需排除孕周、性别、种族、多胎妊娠及宫内生长受限的影响。许多学者^[12-14]认为头围<均值的 3 个标准差(standard deviation, SD)可诊断为小头畸形,因为头围<-3SD 与智力发育障碍相关性较高。在 ZIKV 相关小头畸形的筛查中,多个机构^[15-17]亦将头围<-2SD 纳入随访范围,以减少因怀孕时间较短出现漏诊的可能。

Chervenak 等^[18-19]认为对于胎儿头围 $\geq -2SD$ 的病例,可排除小头畸形;对于胎儿头围<-5SD 的病

例,可诊断为病理性小头畸形;-2SD $\leq$ 头围<-5SD 的病例不能排除病理性小头畸形,需要随访监测。美国母胎医学会同样建议以 SD 描述头围^[15]:胎儿头围<-3SD 建议诊断为孤立性小头畸形;胎儿头围<-5SD 建议诊断为病理性小头畸形,同时进行详细的神经超声检查并定期超声复查;胎儿头围<-2SD,需要仔细评估胎儿颅内结构,若颅内结构正常,建议定期超声复查。

美国国家儿童保健和人类发育研究所^[20]报道了 2015 年的一项基于 1 700 多名孕妇的不同种族胎儿的多个生物学数据,其中包括亚洲人种孕周与胎儿头围<-3SD 的对应关系及孕周与胎儿头围/腹围<-3SD 的对应关系。

超声诊断胎儿小头畸形时,除了测量头围,还需观察颅脑结构^[14]。Oliveira 等^[21-22]报道的 ZIKV 相关胎儿小头畸形病例中出现了脑实质多发钙化、脑萎缩、胼胝体发育不良、脑室扩张等多种颅内改变,以及白内障、眼内钙化等眼部改变。WHO 及国际妇产科超声协会临时指南^[16-17]也提出超声检查应提高对颅内结构及眼部结构异常的警惕性,并结合头围进行综合判断,有利于早期诊断。

临床诊断 ZIKV 相关小头畸形时需要注意两点:①小头畸形的病因很多,应排除遗传疾病、其他子宫内感染、孕妇妊娠期疾病;②超声诊断为小头畸形的胎儿中,多数出生后证实并非病理性小头畸形,在-3SD<胎儿头围<-2SD 的胎儿中,出生后 90% 的头围是正常的,即使采用头围<-3SD 的标准进行衡量,仍有 40% 新生儿的头围是正常的^[15,23]。因此,小头畸形产前诊断需要谨慎。

4 产前诊断建议

WHO^[16]建议无论是否存在 ZIKV 病病史,对于有 ZIKV 接触史的孕妇,都应接受常规的产前检查;具有 ZIKV 病临床症状史的孕妇还需进行 ZIKV 感染检测。在妊娠初期超声检查确定孕龄后,应于妊娠第 18~20 周、第 28~30 周进行 2 次胎儿超声检查,重点关注胎儿中枢神经系统,以筛查小头畸形及其他颅内结构畸形。对于 ZIKV 阴性但超声检查结果异常的孕妇,建议行羊膜穿刺术筛查是否存在基因异常和先天性感染;对于 ZIKV 阳性及超声检查结果异常的孕妇,排除其他先天性感染及遗传综合征后,可怀疑存在 ZIKV 相关胎儿异常;对于 ZIKV 阳性而无超声异常的孕妇应进行超声随访;二者均正常的孕妇可继续接受常规产前检查。

国际妇产科超声协会^[17]提供了详细的超声检查

建议,对于有 ZIKV 接触史和(或)有 ZIKV 病体征的孕妇,应根据胎儿情况选择超声检查频率及内容:①估算孕龄(gestational age, GA)。14 周前的胎儿顶臀径(crown-rump length, CRL)是估算 GA 最准确的方法,其次可采用末次月经时间结合孕早期超声检查估算 GA,而妊娠晚期应避免采用头围判断 GA;②基础超声检查。GA<14 周,测量胎儿 CRL、双顶径(biparietal diameter, BPD)、头围,并观察胎儿解剖结构。GA≥14 周,测量胎儿 BPD、头围、腹围、股骨径,并测量侧脑室内径与小脑横径,同时观察胎儿解剖结构,注意与 ZIKV 感染有关的颅内病变,包括钙化、脑实质回声及侧脑室形态改变等;③后续超声检查。上述指标有异常的胎儿建议每 4~6 周进行 1 次超声检查,而末次检查未见明显异常的胎儿建议每 6 周复查 1 次,以避免假阴性。若胎儿头围<-2SD,或出现颅内异常,建议转诊专科中心行进一步检查。对于孤立发生的头围<-2SD,建议间隔 2~3 周复查超声,若后续检查发现头围<-3SD,或存在明确的脑异常,建议行羊膜穿刺术检测 ZIKV,同时可考虑行胎儿颅脑 MR 检查;④产后病情评估。测量新生儿头围,并对照同 GA 同性别的标准头围进行评估;对于已确诊感染 ZIKV 的产妇及新生儿,建议行胎盘组织病理学检查及胎盘和脐带血的 ZIKV 检测。

5 小结

近年 ZIKV 的流行及其引起的相关疾病已成为不容忽视的国际性公共卫生问题,很多研究^[10-11, 21-22]证实 ZIKV 可导致胎儿小头畸形。超声作为检查胎儿小头畸形的重要诊断方法发挥着不可或缺的作用,但亟需确定统一的诊断标准。目前,对于病理性小头畸形的临床诊断仍需谨慎。

[参考文献]

- [1] Gulland A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. *BMJ*, 2016, 352: i657.
- [2] 张硕, 李德新. 寨卡病毒和寨卡病毒病. *病毒学报*, 2016, 32(1): 121-127.
- [3] Besnard M, Lastere S, Teissier A, et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*, 2014, 19(13): 20751.
- [4] Marano G, Pupella S, Vaglio S, et al. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus*, 2016, 14(2): 95-100.
- [5] Musso D, Roche C, Robin E, et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(2): 359-361.
- [6] Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(9): 1347-1350.
- [7] Ventura CV, Maia M, Ventura BV, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*, 2016, 79(1): 1-3.
- [8] Malkki H. CNS infections: Zika virus infection could trigger Guillain-Barré syndrome. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(4): 187.
- [9] Marrs C, Olson G, Saade G, et al. Zika virus and pregnancy: A review of the literature and clinical considerations. *Am J Perinatol*, 2016, 33(7): 625-639.
- [10] Tang H, Hammack C, Ogden SC, et al. Zika Virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(5): 587-590.
- [11] Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, et al. Expression analysis highlights AXL as a candidate Zika virus entry receptor in neural stem cells. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(5): 591-596.
- [12] Ashwal S, Michelson D, Plawner L, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology*, 2009, 15, 73(11): 887-897.
- [13] 周永昌, 郭万学, 燕山, 等. 超声医学. 6 版. 北京: 人民军医出版社, 2013: 1271-1272.
- [14] 吕国荣, 李伯义, 林惠通, 等. 胎儿颅脑和心脏畸形超声诊断学. 1 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 146-147.
- [15] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Ultrasound screening for fetal microcephaly following Zika virus exposure. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(6): B2-B4.
- [16] Oladapo OT, Souza JP, De Mucio B, et al. WHO interim guidance on pregnancy management in the context of Zika virus infection. *Lancet Glob Health*. [Epub ahead of print]
- [17] Papageorgiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, et al. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: Information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(4): 530-532.
- [18] Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 149(5): 512-517.
- [19] Chervenak FA, Rosenberg J, Brightman RC, et al. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. *Obstet Gynecol*, 1987, 69(6): 908-910.
- [20] Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: The NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4): 449.e1-449.e41.
- [21] Oliveira Melo AS, Malinge G., Ximenes R, et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(1): 6-7.
- [22] Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*, 2016, 374(10): 951-958.
- [23] Leibovitz Z, Daniel-Spiegel G, Malinge G, et al. Prediction of microcephaly at birth using three reference for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(5): 586-592.